

UNIVERSIDAD DE PANAMÁ
VICERRECTORÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSTGRADO
MAESTRÍA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS
CON ÉNFASIS EN FARMACOLOGÍA



EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANALGÉSICA Y ANTIINFLAMATORIA DE LOS
EXTRACTOS METANÓLICOS DE *Ormosia coccinea* (Aubl) Jacks y *Macrolobium pittieri*
(Rose) Schery

PRESENTADO POR

MIGUEL ÁNGEL DÍAZ CASTILLO

Para optar por el grado de Master
en Ciencias Biomédicas con énfasis en
Farmacología

PROFESORES ASESORES

JUAN ANTONIO MORÁN PINZÓN, MCB
ESTELA IVONNE GUERRERO DE LEÓN, PHD

PANAMÁ, REPÚBLICA DE PANAMÁ

2015

ST



**UNIVERSIDAD DE PANAMÁ
VICERRECTORÍA DE INVESTIGACIÓN Y
POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
MAESTRÍA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS**



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Siendo las 2:00 p.m. del día martes 3 de marzo del año 2015 en el Salón de Profesores en la Facultad de Medicina de la Universidad de Panamá, se dio inicio a la sustentación de la Tesis para otorgar por el Título de Maestría en Ciencias Biomédicas con énfasis en Farmacología defendida por el estudiante Miguel Díaz, con cédula de identidad 8-772-1471 y cuyo título es: "Evaluación de la Actividad Analgésica y Antiinflamatoria de los Extractos Metanólicos de *Ormosia coccinea* (Aubl) Jacks y *Macrolobium pittieri* (Rose) Schery".

6 AUG 2015

	<u>Calificación</u>	<u>Firma</u>
Mdtr. Juan A. Morán	_____	_____
Dra. Elvira De León	_____	_____
Dr. Dionisio Olmedo	_____	_____
Promedio y calificación final:	_____	

Profesora Delia de Garrido _____
Representante de la Vicerrectoría de Investigación y Postgrado

Dra. Zilka Terrientes: _____
Directora de Investigación y Postgrado
Facultad de Medicina

Obsequio

DEDICATORIA

Dedico este trabajo que ha sido fruto de mucho esfuerzo y sacrificio, a mi esposa, madre, hermana e hijo.

Miguel Ángel Díaz Castillo

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Jesucristo por ser mi guía, por darme las fuerzas necesarias para culminar este sueño, que aunque algunas veces parecía muy difícil e inalcanzable, salió siempre en mi auxilio para indicarme la meta

Un reconocimiento especial a Lorena, mi compañera de ensayos y de la vida por seguirme en esta aventura llamada Maestría en Ciencias Biomédicas con Énfasis en Farmacología

Me siento muy privilegiado y agradecido al ser asesorado por tan brillantes maestros en el área de Farmacología como lo son el Profesor Juan Morán y la Profesora Estela Guerrero, ya que siempre estuvieron conmigo cuando los necesité apoyándome, dándome una voz de aliento y siempre compartiendo sus experiencias y conocimientos

Mi gratitud al Dr Mahabir Gupta, al Dr Dionisio Olmedo y al Licdo Alex Espinosa por su colaboración en el desarrollo de este proyecto de investigación

Gracias al apoyo financiero de la Secretaría Nacional de Ciencias, Tecnología e Innovación, pude culminar exitosamente este proyecto de investigación

ABREVIATURAS

5-HPETE ácido 5-hidroxi-peroxieicosatetraenoico	EET ácido epoxieicosatrienoico
5-HT serotonina	EP receptor prostanoide E
AA ácido araquidónico	ETE ácido eicosatetraenoico
AAS ácido acetilsalicílico	Ext Mp-h extracto de <i>Macrolobium pitteri</i> (hojas)
ADME asta dorsal de la médula espinal	Ext Oc-f extracto de <i>Ormosia coccinea</i> (folíolos)
AINE antiinflamatorio no esteroideo	Ext Oc-p extracto de <i>Ormosia coccinea</i> (pecíolos + raquis de inflorescencia)
AMPA ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico	Ext Oc-r extractos de <i>Ormosia coccinea</i> (raquis de inflorescencia)
AMPA receptor del ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropionico	FP receptor prostanoide F
ANOVA análisis de varianzas	G-CSF factor estimulante de las colonias de granulocitos
APP proteína precursora amiloide	GM-CSF factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos
AR artritis reumatoide	GPCR receptores acoplados a proteína G
ASIC canales iónicos sensibles al ácido	H ₁ R receptor H ₁
ATP trifosfato de adenosina	H ₂ O ₂ peróxido de hidrógeno
BLT ₁ /BLT ₂ receptores para LTB ₄	H ₂ R receptor H ₂
Ca ²⁺ calcio	H ₃ R receptor H ₃
CAM moléculas de adhesión celular	H ₄ R receptor H ₄
cAMP monofosfato de adenosina cíclico	HETE ácido hidroxieicosatetraenoico
cGMP monofosfato de guanosina cíclico	IASP Asociación Internacional para el Estudio del Dolor
CGRP péptido relacionado al gen de calcitonina	ICAM moléculas de adhesión intercelular
CIFLORPAN Centro de Investigaciones Farmacognósticas de la Flora Panameña	IL-1 Interleucina-1
CMC carboximetilcelulosa	IL-6 interleucina-6
COX ciclooxigenasas	INF- γ interferón gama
CRP proteína C-reactiva	INOS sintasa de óxido nítrico inducible
CSF factores estimulantes de colonias	IP receptor prostanoide I
CysLT ₁ /CysLT ₂ receptores para cisteinileucotrienos	IP ₃ inositoltrifosfato
DAG diacilglicerol	IUCN Unión Internacional para la Conservación de la Naturaleza y los recursos naturales
diHETE ácido dihidroxieicosatetraenoico	NADPH nicotinamida adenina dinucleótido
DP Receptor prostanoide D	NF- κ B factor nuclear kappa B
ECV enfermedad cardiovascular	NGF factor de crecimiento nervioso
LDL lipoproteína de baja densidad	NK células asesinas naturales
LOX lipooxigenasas	NMDA receptor de N-metil-D-aspartato
LT leucotrienos	NO óxido nítrico
LTB ₄ leucotrieno B ₄	NOS sintasa de óxido nítrico
LTC ₄ leucotrieno C ₄	O ₂ ⁻ anión superóxido
LTD ₄ leucotrieno D ₄	O ₂ oxígeno molecular
LTE ₄ leucotrieno E ₄	OH radical hidroxilo
Mac-1 integrina específica de linaje mielóide-1	OMS Organización Mundial de la Salud
MCP-1 proteína quimioatrayente de monocitos-1	

PG	prostaglandinas	SNC	sistema nervioso central
PGD ₂	prostaglandina D ₂	TGF	factores de crecimiento transformante
PGE ₂	prostaglandina E ₂	TGF- β	factor de crecimiento transformante- β ,
PGF _{2α}	prostaglandina F _{2α}	T _H	células T cooperadoras
PGG ₂	prostaglandina G ₂	TNF- α	factor de necrosis tumoral alfa
PGH ₂	prostaglandina H ₂	TP	receptor prostanoide T
PGI ₂	prostaciclina	TRP	receptores de potencial transitorio
PLA ₂	fosfolipasa A ₂	TRPA1	receptor de potencial transitorio A1
RANK	receptor activador del factor nuclear-kappa B	TRPM8	receptor de potencial transitorio M8
RhoGEF	factor intercambiador de nucleótidos de guanina que cataliza la activación de las GTPasa de la familia Rho	TRPV1	receptor de potencial transitorio V1
ROS	especies reactivas de oxígeno	TTX-R I _{Na}	Corriente de Na ⁺ resistente a tetrodotoxina
RRVMB	región rostro ventromedial del bulbo raquídeo	TXA ₂	tromboxano A ₂
SGPA	sustancia gris periacueductal	u-PA	Activador del plasminógeno
SI	corteza somatosensorial primaria	tipourocinasa	
SII	corteza somatosensorial primaria	VCAM-1	molécula de adhesión vascular-1
		VEGF	factor de crecimiento endotelial vascular

ÍNDICE GENERAL

	Páginas
RESUMEN	1
SUMARY	2
INTRODUCCIÓN	3
I Fisiopatología de la inflamación	4
1 Concepto de inflamación	4
2 Tipos de inflamación	4
3 Características fisiopatológicas de la inflamación aguda	5
II Fisiopatología del dolor	6
1 Concepto de dolor	6
2 Tipos de dolor	6
3 Procesamiento neural de la señal nociva	8
3 1 Transducción	9
3 2 Conducción	11
3 3 Transmisión	12
3 4 Modulación	14
3 5 Percepción	15
III Medidores de los procesos algésicos e inflamatorios	16
1 Histamina	17
2 Serotonina	18
3 Metabolitos del ácido araquidónico	19
3 1 Prostaglandinas	21
3 2 Leucotrienos	24
4 Óxido nítrico	25
5 Especies reactivas de oxígeno	26
6 Citocinas	28
7 Neuropeptidos	30
8 Sistema de cininas	30
IV Patologías asociadas a procesos dolorosos e inflamatorios	31
1 inflamación y enfermedad	31
1 1 Enfermedades cardiovasculares	32
1 2 Trastornos neurológicos	35
1 3 Obesidad	36
1 4 Enfermedades óseas y músculo/esqueléticas	37
2 Dolor y enfermedad	38
2 1 Fibromialgias	40
2 2 Migraña	42
2.3 Dolor oncológico	44
V Plantas panameñas y propiedades analgésicas y antiinflamatorias	45
JUSTIFICACIÓN	51

	Páginas
OBJETIVOS	54
METODOLOGÍA	56
I Obtención de los extractos	57
1 Recolección e identificación del material vegetal	57
2 Procesamiento del material vegetal y extracción	57
II Estudios experimentales	58
1 Animales...	58
2 Materiales y métodos	59
3 Reactivos	59
4 Procedimientos generales	60
5 Procedimientos experimentales	61
5 1 Actividad analgésica	61
5 1 1 Modelo de contorsiones abdominales inducidas por ácido acético	61
5 1 2 Modelo de dolor inducido por formalina	63
5 1 3 Modelo de plato caliente	64
5 2 Actividad antiinflamatoria	66
5 2 1 Modelo de edema plantar inducido por λ -carragenina	66
5 2 1 1 Modelo preventivo	66
5 2 1 2 Modelo curativo	67
5 2 2 Modelo de edema plantar inducido por histamina o serotonina	68
6 Análisis y expresión estadística de los resultados	68
RESULTADOS	69
I Evaluación de la actividad analgésica	70
1 Modelo de contorsiones abdominales inducidas por ácido acético	71
2 Modelo de dolor inducido por formalina	72
3 Modelo de plato caliente	74
II Evaluación de la actividad antiinflamatoria	76
1 Modelo preventivo de edema plantar inducido por λ -carragenina	76
2 Modelo curativo de edema plantar inducido por λ -carragenina	81
3 Modelo de edema plantar inducido por histamina	82
4 Modelo de edema plantar inducido por serotonina	76
DISCUSIÓN	86
CONCLUSIONES	105
BIBLIOGRAFÍA	108

ÍNDICE DE CUADROS

		Páginas
Cuadro I	Neuroquímica de los centros moduladores del tallo cerebral	15
Cuadro II	Transducción de señales de los receptores prostanoïdes	21
Cuadro III	Citocinas Proinflamatorias y sus funciones en la inflamación	29
Cuadro IV	Funciones de las citocinas antiinflamatomas	29
Cuadro V	Inventario de plantas medicinales de tres grupos étnicos de Panamá Guna Yala, Ngäbe-Buglé y Teribe	47
Cuadro VI	Datos de recolección de <i>Ormosia coccínea</i> y <i>Macrolobium pittieri</i>	57
Cuadro VII	Porcentaje de actividad analgésica presentada por los Ext Mp-h, Ext Oc-f, Ext Oc-p y Ext Oc-r y AAS, en el modelo de contorsiones abdominales inducidas por ácido acético en ratones	71
Cuadro VIII	Efecto de los Ext Mp-h, Ext Oc-f, Ext Oc-p, Ext Oc-r, AAS y tramadol sobre el estímulo nociceptivo inducido por formalina en ratones	73
Cuadro IX	Efecto de los Ext Mp-h, Ext Oc-f, Ext Oc-r y tramadol sobre el dolor inducido por plato caliente en ratones.	75
Cuadro X	Efecto preventivo de los Ext Mp-h, Ext Oc-f, Ext Oc-p, Ext Oc-r e indometacina sobre el edema plantar inducido por λ-carragenina en ratas	78
Cuadro XI	Efecto curativo de los Ext Oc-f, Ext Oc-p, Ext Oc-r e indometacina sobre el edema plantar Inducido por λ-carragenina en ratas	82
Cuadro XII	Efecto de los Ext Oc-p, Ext Oc-r, loratadina e indometacina sobre el edema plantar inducido por histamina en ratas	83
Cuadro XIII	Efecto de los Ext Oc-p, Ext Oc-r, ciproheptadina e indometacina sobre el edema plantar inducido por serotonina en ratas	84
Cuadro XIV	Clasificación taxonómica de la <i>Macrolobium pittieri</i> (Rose) Schery	93
Cuadro XV	Clasificación taxonómica de la <i>Ormosia coccinea</i> (Aubl) Jacks	96

ÍNDICE DE FIGURA

	Páginas	
Figura 1	Procesamiento neural de la señal nociva	9
Figura 2	Activación y sensibilización de los nociceptores	11
Figura 3	Biosíntesis de los eicosanoides	20
Figura 4	Formación de intermediarios reactivos a partir del oxígeno molecular	27
Figura 5	Enfermedades crónicas y su asociación con el proceso inflamatorio	33
Figura 6	Integración de la respuesta algésica, células implicadas, mediadores y enfermedades donde el dolor es una característica común y que afecta la calidad de vida del paciente	40
Figura 7	Animales de experimentación	58
Figura 8	Procedimientos generales	61
Figura 9	Modelo de contorsiones abdominales	62
Figura 10	Modelo de dolor inducido por formalina	63
Figura 11	Modelo de plato caliente	65
Figura 12	Modelo de edema plantar inducido por λ -carragenina al 1%	67
Figura 13	Número de contorsiones abdominales inducidas por ácido acético en ratones tras la administración de dosis oral aguda de Ext Mp-h, Ext Oc-f, Ext Oc-p, Ext Oc-r, AAS y CMC	71
Figura 14	Número de contorsiones inducidas por ácido acético en ratones, observadas en los periodos de 10, 20 y 30 minutos tras la administración de dosis oral aguda de los diferentes tratamientos	72
Figura 15	Efecto de los Ext Mp-h, Ext Oc-f, Ext Oc-p, Ext Oc-r, AAS y tramadol sobre la nocicepción inducida por formalina en ratones	74
Figura 16	Efecto de los Ext Mp-h, Ext Oc-f, Ext Oc-r y tramadol sobre la nocicepción inducida por el plato caliente en ratones	76
Figura 17	Efecto preventivo del Ext Mp-h e indometacina sobre el edema plantar inducido por λ -carragenina en ratas	79
Figura 18	Efecto preventivo del Ext Oc-f e indometacina sobre el edema plantar inducido por λ -carragenina en ratas	79
Figura 19	Efecto preventivo del Ext Oc-p e indometacina sobre el edema plantar inducido por λ -carragenina en ratas	80
Figura 20	Efecto preventivo del Ext Oc-r e indometacina sobre el edema plantar inducido por λ -carragenina en ratas	80
Figura 21	Efecto curativo de los Ext Oc-p, Ext Oc-r e indometacina sobre el edema plantar Inducido por λ -carragenina en ratas	82
Figura 22	Efecto de los Ext Oc-p, Ext Oc-r, loratadina e indometacina sobre el edema plantar inducido por histamina en ratas	83
Figura 23	Efecto de los Ext Oc-p, Ext Oc-r, loratadina e indometacina sobre el edema plantar inducido por serotonina en ratas	85
Figura 24	Fotografía de <i>Macrolobium pittieri</i> (Rose) Schery	93
Figura 25	Fotografía de <i>Ormosia coccinea</i> (Aubl) Jacks	96

RESUMEN**EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANALGÉSICA Y ANTIINFLAMATORIA DE LOS EXTRACTOS METANÓLICOS DE *Ormosia coccinea* (Aubl) Jacks Y *Macrolobium pittieri* (Rose) Schery**

Panamá es uno de los países más ricos del planeta en cuanto biodiversidad se refiere. Sin embargo, ha sido poco estudiada, razón por la que utilizando el método de bioprospección, evaluamos la actividad analgésica (en ratones CD1 machos) y la actividad antiinflamatoria (en ratas Sprague Dawley machos) de diversos extractos metanólicos de *Ormosia coccinea* (Aubl) Jacks y *Macrolobium pittieri* (Rose) Schery. La actividad analgésica de los extractos fue evaluada a través de dos modelos experimentales que involucran un estímulo químico (modelo de contorsiones abdominales inducidas por ácido acético y dolor inducido por formalina) y un modelo de estímulo térmico (modelo de plato caliente). Los extractos metanólicos de los peciolo + raquis de inflorescencia, folíolos y raquis de inflorescencia de *Ormosia coccinea*, exhibieron una actividad analgésica significativa en el modelo de contorsiones abdominales comparado con el grupo control. El modelo de dolor inducido por formalina confirmó que los extractos metanólicos de raquis de inflorescencia y de peciolo + raquis de inflorescencia de *Ormosia coccinea*, poseen actividad analgésica periférica al inhibir significativamente la fase tardía de este modelo. Los extractos de *Ormosia coccinea* (Aubl) Jacks y *Macrolobium pittieri* (Rose) Schery, no mostraron una variación significativa en los tiempos de latencia al estímulo térmico inducido por el modelo de plato caliente, indicando que estos extractos no poseen actividad analgésica central. La actividad antiinflamatoria fue evaluada a través de los modelos de edema plantar inducido por A-carragenina, histamina y serotonina. Los extractos metanólicos de raquis de inflorescencia y de peciolo + raquis de inflorescencia de *Ormosia coccinea*, mostraron una inhibición significativa del edema inducido por A-carragenina (modelo preventivo y curativo), lo que pudiese estar asociado a un efecto inhibitorio sobre bradicinina y la producción de prostaglandinas. No obstante, estos extractos no inhibieron el edema inducido por histamina y serotonina.

SUMMARY**EVALUATION OF THE ANALGESIC AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF METHANOLIC EXTRACTS OF *Ormosia coccinea* (Aubl) Jacks AND *Macrolobium pittieri* (Rose) Schery**

Panama is one of the richest countries in the world in terms of biodiversity. However, it has not been fully studied, for this reason we are using the method of bioprospecting, we performed studies to determine the analgesic (in mice CD1 males) and anti-inflammatory activities (in Sprague Dawley male rats) of various methanolic extracts of *Ormosia coccinea* (Aubl) Jacks and *Macrolobium pittieri* (Rose) Schery. The extract's analgesic activity was evaluated by two experimental models involving a chemical stimulus (acetic acid-induced abdominal writhing and formalin-induced nociception tests) and a model of thermal stimulus (hot plate test). The methanol extracts of the inflorescence rachis, leaflets, petioles + inflorescence rachis of *Ormosia coccinea*, exhibited significant analgesic activity in the acetic acid-induced abdominal writhing test compared to the control group. Formalin-induced nociception test confirmed that the methanol extracts of inflorescence rachis and petioles + inflorescence rachis of *Ormosia coccinea*, exhibited peripheral actions so that these extracts showed significant effect in the late phase of this analgesic activity model. Extracts of *Ormosia coccinea* (Aubl) Jacks and *Macrolobium pittieri* (Rose) Schery showed no significant variation in the latency to thermal stimulation induced hot plate test, indicating that these extracts do not have central analgesic activity. The anti-inflammatory activity was evaluated by carrageenan, histamine and serotonin-induced paw oedema tests. The methanol extracts of inflorescence rachis and petioles + inflorescence rachis of the *Ormosia coccinea*, showed significant inhibition of paw oedema induced by carrageenan (preventive and curative model), which could be associated with an inhibitory effect on the production of prostaglandins. However, these extracts did not inhibit the oedema induced by histamine and serotonin.

INTRODUCCIÓN

I. Fisiopatología de la Inflamación

1. Concepto de inflamación

La capacidad de desencadenar una respuesta inflamatoria resulta esencial para la vida (Brunton *et al* 2012) La inflamación comprende una serie de cambios patológicos (Shewale *et al* , 2012) que regularmente resultan ser intrínsecamente beneficiosos, ya que se desencadenan con la finalidad de eliminar los factores ofensivos y de promover la restauración de la estructura tisular y la función fisiológica (Ricciotti y FitzGerald, 2011) En el proceso inflamatorio se presentan signos de enrojecimiento, calor, dolor y edema (Purnima *et al* , 2010, Chang *et al* , 2012, Ferreira *et al* , 2013) que involucran eventos tales como la activación de enzimas, liberación de mediadores, fuga de fluidos, migración celular y daño tisular (Ferreira *et al* , 2013) Por otra parte, el proceso inflamatorio implica una cascada de eventos provocados por diversos estímulos que incluyen agentes infecciosos, isquemia, interacción antígeno-anticuerpo y lesiones físicas, químicas o térmicas (Purnima *et al* , 2010) La inflamación es un componente común en un número significativo de enfermedades entre las que se incluyen infección/sepsis, trauma, enfermedad inflamatoria intestinal, trastornos reumatológicos, asma, cáncer, diabetes, aterosclerosis, Alzheimer y obesidad (Vodovotz *et al* , 2010)

2. Tipos de inflamación

En función a la naturaleza del estímulo y la eficacia de la reacción inicial para eliminar el estímulo o los tejidos lesionados, la respuesta inflamatoria puede ser aguda o crónica (Chiu *et al* , 2012) La inflamación aguda inicia de forma rápida (minutos) con una corta duración de tiempo (horas o días) y se caracteriza por exudación de líquidos y proteínas plasmáticas y migración de leucocitos (neutrófilos) Cuando la inflamación aguda consigue eliminar con éxito a los factores ofensivos, la reacción desaparece, pero cuando la respuesta no consigue eliminarlos, los procesos

descritos pueden evolucionar hacia una fase crónica. La inflamación crónica puede aparecer después de la inflamación aguda o ser insidiosa desde el principio. Este tipo de inflamación se asocia a la presencia permanente de linfocitos y macrófagos que, lejos de aliviar la lesión inicial, propician la proliferación vascular, fibrosis y destrucción tisular (Kumar *et al* , 2010). Al mismo tiempo, conforme la inflamación destruye, diluye y trata de aislar al agente ofensivo, pone en marcha una serie de acontecimientos orientados a la cicatrización del tejido lesionado. La reparación se inicia durante la inflamación, pero se completa cuando el estímulo lesivo es neutralizado. En el proceso de reparación se sustituye el tejido dañado mediante la regeneración de las células parenquimatosas nativas, rellenando el defecto con un tejido fibroso (cicatriz) o mediante la combinación de ambos procesos (Gilroy *et al* , 2004).

3. Características fisiopatológicas de la inflamación aguda

En lo referente a la inflamación aguda, se puede decir que es una respuesta rápida que se caracteriza por la afluencia de proteínas plasmáticas y granulocitos, generalmente neutrófilos, seguido de monocitos que maduran a macrófagos en el sitio de inflamación (Ricciotti y FitzGerald, 2011). Este proceso causa los signos cardinales de la inflamación aguda, descritos por Celso en el siglo I: rubor, calor, dolor y tumefacción (Chiu *et al* , 2012). Estos síntomas, excepto el dolor, son causados por el aumento del flujo sanguíneo y permeabilidad vascular (Matsuoka y Narumiya, 2007).

La inflamación aguda está constituida por tres componentes esenciales:

- a. Alteración del calibre vascular con el consiguiente exceso de flujo sanguíneo local (Guyton y Hall, 2007)
- b. Cambios estructurales de los microvasos que permiten la salida de las proteínas plasmáticas y los leucocitos desde la circulación (Kumar *et al* , 2010)

- c. Emigración de los leucocitos de la microcirculación, su acumulación en el foco de lesión y posterior activación para eliminar el agente lesivo (Lorenzo *et al.*, 2009; Kumar *et al.*, 2010).

II. Fisiopatología del dolor

1. Concepto de dolor

El dolor es un importante fenómeno fisiológico conservado evolutivamente y necesario para la supervivencia. Al mismo tiempo es uno de los síntomas más frecuentes de una variedad de desórdenes patológicos (Gangadharan y Kuner, 2013). De acuerdo a la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, por sus siglas en inglés), el dolor se define como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con una lesión tisular real o potencial o descrito en términos de daño (Almeida *et al.*, 2004; Cruciani y Nieto, 2006; D' Mello y Dickeson, 2008). Esta definición nos recuerda que el dolor involucra un componente psicológico significativo, el cual puede alterar esta percepción y por tanto, se dice que el fenómeno doloroso es subjetivo (Almeida *et al.*, 2004). El dolor constituye una señal de alarma que intenta proteger al organismo al desencadenar una serie de reacciones con la finalidad de disminuir la causa y así limitar la consecuencia de la agresión (Perena *et al.*, 2000). Al contrario de otras submodalidades somáticas, el dolor tiene una cualidad urgente y prioritaria sobre otras sensaciones (Kandel *et al.*, 2001; Ganong, 2006).

2. Tipos de dolor

De acuerdo con la evolución o duración clásicamente se distinguen dos tipos de dolor:

- a. **Dolor agudo:** es la consecuencia inmediata de la activación del sistema de nocicepción, generalmente por un daño tisular somático o visceral. Es autolimitado, desapareciendo

habitualmente con la lesión que lo originó. Tiene una función de protección biológica al actuar como una señal de alarma del tejido lesionado (López *et al* , 2006). Los síntomas psicológicos son escasos y habitualmente limitados a una ansiedad leve.

- b. Dolor crónico:** es la consecuencia de la estimulación constante de los nociceptores en zonas en las que se ha producido daño tisular y tiene grandes efectos psicológicos sobre el paciente. Este proceso patológico no autolimitado, persiste por tiempo prolongado después de la lesión inicial, incluso en ausencia de la lesión periférica. No posee una función protectora (López *et al* , 2006). Mientras el dolor agudo es un síntoma de una enfermedad, el dolor crónico constituye una enfermedad por sí mismo (Armero *et al* , 2004).

El dolor también puede ser clasificado de acuerdo a otras variables que incluyen el origen (somático, nociceptivo/inflamatorio y visceral), mecanismo fisiopatológico (fisiológico, nociceptivo/inflamatorio, neuropático y mixto) y el contexto clínico (postcirugía, relacionado al cáncer, neuropático y degenerativo) (Sinatra *et al* , 2009). Describiremos algunos de ellos.

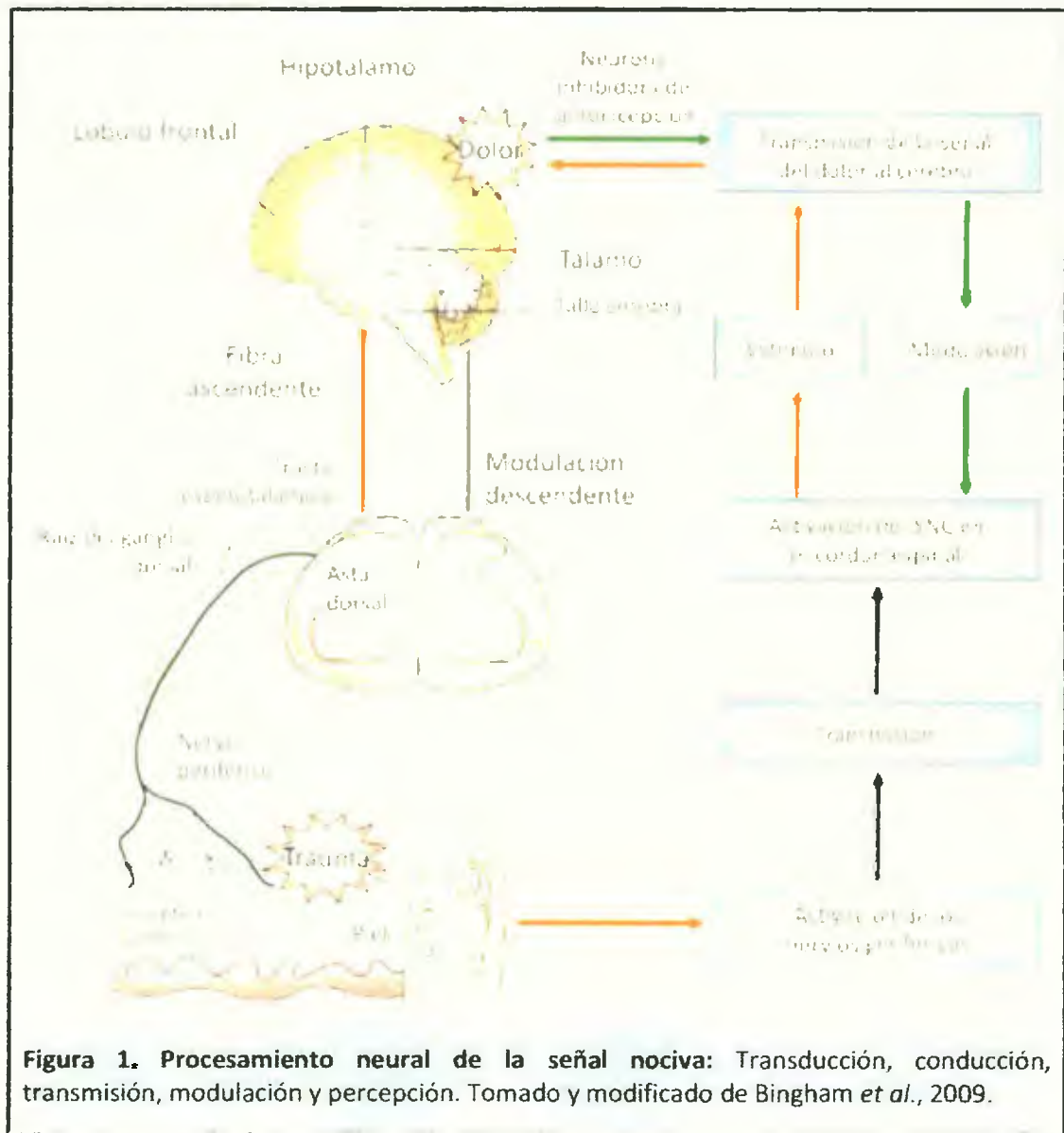
- a. Dolor somático** es aquel que afecta la piel, músculos, articulaciones, ligamentos o huesos. Se trata de un dolor bien localizado, circunscrito a la zona dañada y caracterizado por sensaciones claras y precisas (Tresgueres *et al* , 2005).
- b. Dolor visceral** es el dolor producido por lesiones y enfermedades que afectan a los órganos internos. Posee una serie de características que lo diferencian del dolor somático: es un dolor vago, mal localizado y se extiende más allá de los órganos lesionados, se acompaña siempre de intensas reacciones reflejas motoras y vegetativas. Este tipo de dolor a veces aparece sin tener una relación directa con las lesiones, a menudo se refiere a la superficie del organismo en zonas distantes del órgano que lo origina. En el dolor

visceral no existe una clara relación entre la intensidad de la lesión y la magnitud del dolor (Tresgueres *et al* , 2005)

- c. **Dolor nociceptivo** aparece en todos los individuos normales como consecuencia de la aplicación de los estímulos que producen daño o lesión de órganos somáticos o viscerales. Es el resultado de la activación del sistema neurofisiológico constituido por los nociceptores periféricos, las vías centrales de la sensibilidad dolorosa, y finalmente, la corteza cerebral. La intensidad y la duración de las sensaciones de dolor nociceptivo dependen fundamentalmente de la modulación de las señales de lesión tisular a lo largo de la vía nociceptiva (Tresgueres *et al* , 2005)
- d. **Dolor neuropático**, también llamado anormal o patológico son sensaciones aberrantes o anormales de dolor. Este dolor aparece tan sólo en una minoría de individuos y siempre es resultado de una enfermedad o lesión del sistema nervioso. El síntoma más llamativo del dolor neuropático, y hasta cierto punto su característica patognomónica, es la falta total de relación causal entre la lesión tisular y la nocicepción patológica (Tresgueres *et al* , 2005)

3. Procesamiento neural de la señal nociva

La nocicepción o sensación dolorosa es una función esencial del sistema nervioso (Cheng, 2010) que involucra una serie de interacciones complejas entre las fibras nerviosas periféricas y el SNC. Este proceso es modulado por la liberación de neurotransmisores inhibitorios y excitatorios, normalmente como respuesta a un estímulo (Koda-Kimble *et al* , 2009). Según Raffa *et al* (2010) se han distinguido cinco procesos neurofisiológicos en el procesamiento neural de la señal nociva: transducción, conducción, transmisión, modulación y percepción (Figura 1)



3.1. Transducción

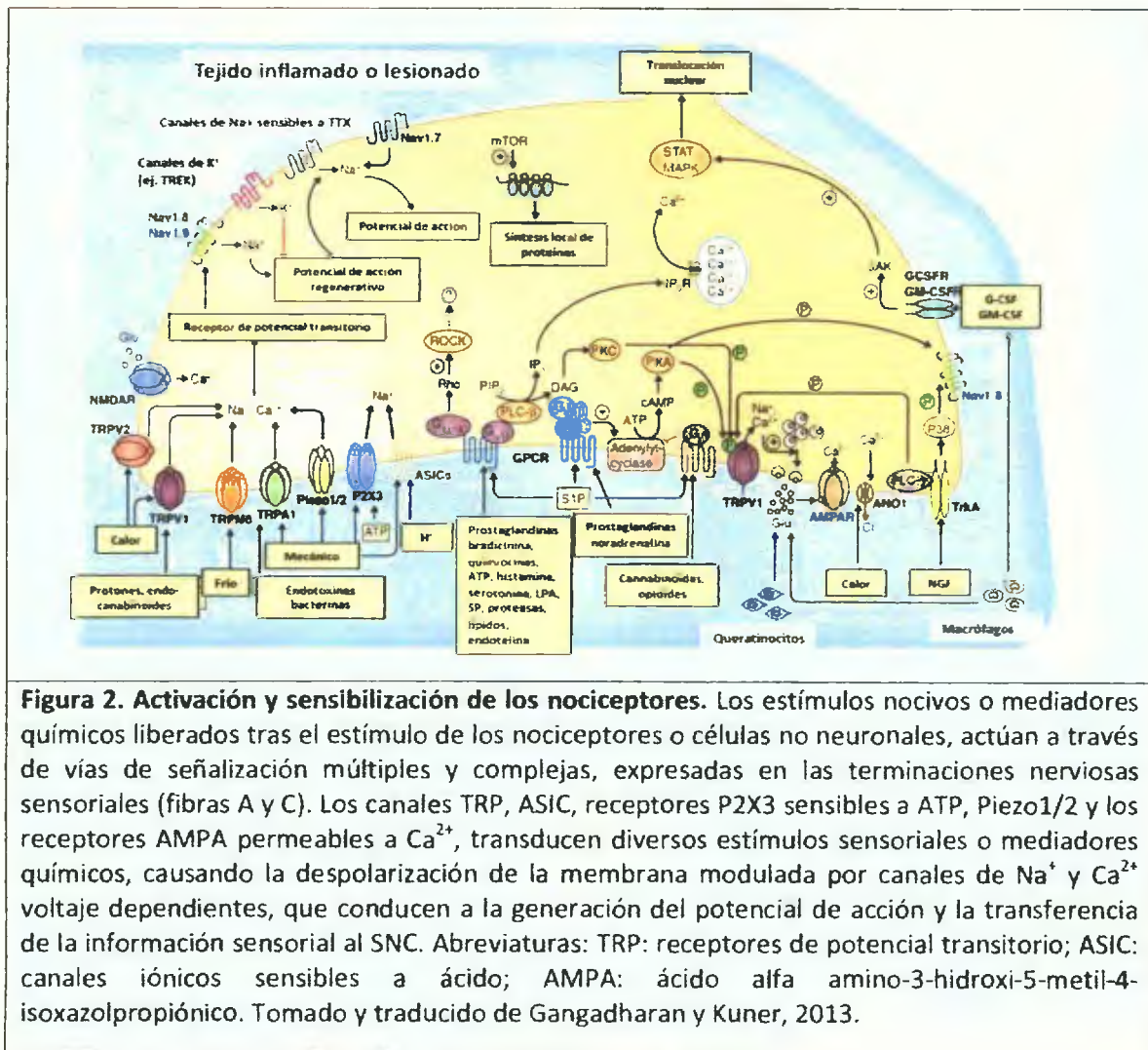
Es el proceso por el que los estímulos nocivos se convierten en señales eléctricas (potenciales de acción) en los nociceptores (Vanderah, 2007), iniciándose con estos receptores la propagación del dolor (Almeida *et al.*, 2004). Los nociceptores son terminaciones nerviosas libres que representan la parte más distal de una neurona aferente primaria de tipo A δ (poca mielina) o C (amielínica) (Almeida *et al.*, 2004), cuyos cuerpos celulares se encuentran en los ganglios de las

raíces posteriores que terminan en las capas superficiales del asta dorsal de la médula espinal (ADME) y del trigémino (Kandel *et al* , 2001, Vanderah, 2007, Patel y Kopf, 2010) Estos receptores se encuentran ampliamente distribuidos en la piel, mucosas, membranas, fascias profundas, tejido conectivo de órganos viscerales, periostio, ligamentos y cápsulas articulares, músculos, tendones y vasos arteriales (Almeida *et al* , 2004, Cruciani y Nieto, 2006)

Tal como se muestra en la Figura 2, la activación periférica de los nociceptores está mediada por estímulos nocivos de tipo mecánico, químico o térmico (López *et al* , 2006), en donde los receptores involucrados son un diverso grupo de canales iónicos y receptores metabotrópicos que están presentes sobre las terminaciones nerviosas sensoriales (Julius, D y Basbaum, A. 2001, Koda-Kimble *et al* , 2009)

La activación de los nociceptores es modulada por numerosas sustancias químicas, las cuales son producidas y liberadas por los propios nociceptores y células no neuronales ante una lesión tisular o un proceso inflamatorio (Patel y Kopf, 2010, Gangadharan y Kuner, 2013) Estas sustancias con capacidad algésicas incluyen protones, trifosfato de adenosina (ATP), prostaglandinas (PG), tromboxano A₂ (TXA₂), leucotrienos (LT), endocannabinoides, factores de crecimiento nervioso (NGF), factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF), citocinas [interleucina-6(IL-6), interleucina-1 β (IL-1 β) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α)], quimiocinas, péptido relacionado al gen de calcitonina (CGRP), sustancia P, bradicinina, serotonina (5-HT), histamina, lípidos y diversas proteasas (Gangadharan y Kuner, 2013) Con todos estos eventos se inicia la regulación de la nocicepción

Algunos de los mediadores nociceptivos también participan del proceso inflamatorio, por lo que los moduladores de ambos procesos recibirán un tratamiento conjunto en líneas posteriores



3.2. Conducción

Se refiere a la propagación del potencial de acción desde los nociceptores (a través de las fibras aferentes primarias) hasta el ADME, donde el extremo central de estas fibras terminan (D' Mello y Dickenson, 2008). Las fibras aferentes primarias son clasificadas en términos de su estructura, diámetro y velocidad de conducción:

- Las fibras tipo A δ son pequeñas en diámetro (2.0 a 6.0 μm), escasamente mielinizadas y poseen una velocidad de conducción de 12-30 m/s (Almeida *et al.*, 2004). Estas fibras transmiten "el primer dolor o dolor rápido", el cual se describe como una sensación

precisa, aguda y localizada (Ganong, 2006) Estas fibras también poseen un alto umbral de activación y responden a estímulos térmicos y mecánicos (D' Mello y Dickenson, 2008)

- b. Las fibras tipo C son las más pequeñas de las fibras aferentes primarias con un diámetro de 0.4-1.2 μM , no poseen mielina, lo que hace más lenta la conducción (velocidad de conducción de 0.5-2 m/s) (Almeida *et al* , 2004, D'Melo y Dickenson, 2008) Son responsables de la percepción del "segundo dolor o dolor lento", el cual tiene una latencia retardada (segundos a minutos) (Sinatra *et al* , 2009) y se describe como una sensación de ardor difuso, intenso, punzante y sordo, que a menudo es prolongado y puede llegar a ser cada vez más incómodo (Ganong, 2006, Sinatra *et al* , 2009)
- c. Las fibras tipo A β son las más grandes de las fibras sensoriales (> 10 μM) (Almeida *et al* , 2004; Sinatra *et al* , 2009) Son altamente mielinizadas, lo que permite una rápida conducción del potencial de acción (velocidad de conducción de 30-100 m/s) desde las terminales periféricas a la central (Almeida *et al* , 2004, D'Melo y Dickenson, 2008) Esta fibra no propaga potenciales nocivos en situaciones normales Sin embargo, son fundamentales en el circuito doloroso, porque participan en el mecanismo de la supresión segmental (Almeida *et al* , 2004)

3.3. Transmisión

Se refiere a la propagación del impulso nervioso hasta los nervios sensoriales (Villoria, 2007)

Dicha transmisión se lleva a cabo a diversos niveles

- a. La transmisión a nivel de la médula espinal se refiere a la transferencia del impulso nocivo desde los nociceptores a las células en el ADME (Sinatra *et al* , 2009) La médula espinal constituye la primera estación sináptica y el filtro que permite eliminar los mensajes innecesarios, así como amplificar aquellos importantes (Perena *et al* , 2000) La terminal

central de las fibras aferentes primarias ingresan a la médula espinal por el surco posterolateral y a nivel del tracto de Lissauer que se ramifican hacia arriba y hacia abajo (Villoria, 2007), y hacen sinapsis con neuronas de segundo orden distribuidas en el ADME. Las neuronas intrínsecas del ADME promueven la interacción de estímulos nociceptivos aferentes y eferentes, y son también responsables de transferir esta información a las estructuras supraespinales (Almeida *et al* , 2004)

- b. A nivel de las vías espinales ascendentes la información sobre una lesión tisular es transmitida de la médula espinal al encéfalo a través de cinco vías ascendentes principales: las vías de los haces espinotalámicos, espinorreticular, espinomesencefálico, cervicotalámico y espinohipotalámico (Kandel *et al* , 2001)
- c. A nivel del tálamo. Esta es la segunda estación de relevo en las vías ascendentes clásicas de la sensibilidad dolorosa y no dolorosa (Villoria, 2009). Esta estructura está involucrada en la recepción, integración y transferencia del potencial nociceptivo a la corteza.
- d. A nivel de la corteza cerebral. Considerando los múltiples aspectos de la experiencia dolorosa, los modelos de aferencia al núcleo talámico y sus proyecciones corticales, se distinguen dos sistemas de proyección nociceptiva que actúan de forma paralela y complementaria, los sistemas medial y lateral. Dentro de esta perspectiva hay tres regiones corticales importantes, que han sido estudiadas en base al criterio funcional: corteza somatosensorial primaria (SI) correspondiente a las áreas 3, 2 y 1 en la circunvolución poscentral (parietal ascendente), corteza somatosensorial secundaria (SII) localizada en la porción superior del surco lateral (cisura de Silvio) y la corteza cingular anterior (Almeida *et al* , 2004)

3.4. Modulación

Es la capacidad que tienen los sistemas analgésicos endógenos de modificar la transmisión del impulso nervioso (Villoria, 2007), a través de mecanismos supresores de dolor a nivel del ADME, tallo encefálico y mesencéfalo (Sinatra *et al* , 2009) La relación entre la intensidad del dolor descrita y el estímulo periférico que evoca la sensación de dolor, depende de un grupo de variables, como la de otros estímulos somáticos y factores psicológicos, como la excitación, la atención y la expectación. Estos factores psicológicos a su vez están influenciados por indicios contextuales que establecen la importancia del estímulo y ayuda a determinar las respuestas adecuadas al estímulo nocivo (McMahon *et al* , 2007). Actualmente se acepta la existencia de un sistema analgésico endógeno, integrado por una serie de circuitos inhibitorios descendentes, que intervienen en la modulación nociceptiva a nivel del ADME. Como se muestra en el Cuadro 1, desde el punto de vista bioquímico, este sistema analgésico endógeno consta de un componente opioide, integrado por las encefalinas, β -endorfina, dinorfinas y el componente aminérgico constituido por noradrenalina y la 5-HT (Serrano-Atero *et al* , 2002). Anatómicamente, el concepto de modulación se refiere a los mecanismos de supresión del dolor a nivel del ADME, tallo cerebral y mesencéfalo (Sinatra *et al* , 2009).

Cuadro I. Neuroquímica de los centros moduladores del tallo cerebral

Mediador	Función	Fuente
Péptidos Opioides Enkefalina B-endorfina Dinorfina Endomorfina Nociceptina/nocistatina	Actividad inhibitoria de la nocicepción por inhibición del sistema de células "on" y excitación del sistema de células "off" del RRVMB.	Villoria, 2007
Colecistocinina	Antagonista funcional de la acción analgésica de los opioides. Facilita la nocicepción, vía activación de las células "on" del RRVMB.	Ossipov, 2012
Serotonina	La estimulación de los receptores 5-HT _{2A} y 5-HT ₃ , facilita la nocicepción. La estimulación de los receptores 5-HT _{1A} , 5-HT _{1B} , 5-HT _{1D} y 5-HT ₇ , inhiben la nocicepción	McMahon et al., 2007
Acetilcolina	La estimulación de los receptores nicotínicos del RRVMB, promueven una acción analgésica.	McMahon et al., 2007
Neurotensina	Microinyecciones de neurotensina en la RRVMB ejercen un efecto facilitador sobre la transmisión nociceptiva en dosis bajas. La neurotensina endógena ejerce una acción antiopioide.	McMahon et al., 2007
Endocannabinoides	La acción de los endocannabinoides sobre el receptor CB ₁ en la SGPA o el RRVMB produce antinocicepción.	McMahon et al., 2007

Abreviaturas: SGPA: sustancia gris periacueductal; RRVMB: región rostro ventromedial del bulbo raquídeo.

3.5. Percepción

Es el proceso final en el que interactúan los cuatro primeros procesos y crean la experiencia subjetiva y emocional denominada dolor (Armero *et al.*, 2004). La percepción del dolor, no sólo involucra el proceso nociceptivo, sino también respuestas emocionales y fisiológicas, las cuales contribuyen significativamente a la sensación que es experimentada por la persona. Esta percepción puede estar influenciada por la generación o el procesamiento anormal de señales eléctricas y por el marco psicológico creado por el estado afectivo temporal del paciente o por experiencias dolorosas previas (Koda-Kimble *et al.*, 2005).

- a. Muchos de los mediadores inflamatorios tienen efectos en común sobre la vasculatura y el reclutamiento de leucocitos.
- b. Estos mediadores pueden ser derivados de las células plasmáticas o secretados por células, tales como los mastocitos.
- c. Los mediadores de origen celular pueden ser producidos por leucocitos especializados o por células presentes en los tejidos locales.
- d. Algunos mediadores celulares son preformados y almacenados dentro de los gránulos intracelulares y se pueden secretar con rapidez mediante exocitosis o pueden ser sintetizados de novo como respuesta al estímulo.
- e. Los principales tipos celulares que producen mediadores de la inflamación aguda incluyen plaquetas, neutrófilos, monocitos/macrófagos y mastocitos, pero las células mesenquimatosas (endotelio, músculo liso, fibroblastos) y la mayor parte de los epitelios pueden elaborar algunos de los mediadores de forma inducida.
- f. Los mediadores de origen plasmático (proteínas del complemento y cininas) se producen fundamentalmente en el hígado y aparecen en la circulación como precursores inactivos, que se deben activar a través de una serie de procesos proteolíticos, para adquirir sus propiedades biológicas.
- g. Los mediadores activos se producen en respuesta a diversos estímulos, entre los cuales se incluyen productos microbianos, sustancias liberadas en las células necróticas y proteínas de los sistemas del complemento, las cininas y la coagulación. Estos estímulos iniciales garantizan que la inflamación sólo se active en condiciones normales cuando se necesita y en el sitio preciso.
- h. Un mediador puede estimular la liberación de otros mediadores. Por ejemplo, el TNF- α actúa sobre las células endoteliales e induce la producción de otra citocina como la IL-1 y muchas quimiocinas. Los mediadores secundarios pueden realizar las mismas acciones de los mediadores iniciales o tener actividades distintas o incluso contrarias. Es así como los elementos de estas cascadas permiten amplificar o en algunos casos, contrarrestar la acción inicial de un mediador.
- i. Los mediadores interactúan con dianas celulares distintas, pudiendo actuar sobre uno o pocos tipos células diana, tener diversas dianas e incluso actuar de forma distinta en los diversos tipos celulares.
- j. Cuando se activan y liberan de las células, la mayor parte de estos mediadores sobreviven poco tiempo. Se degradan con rapidez [por ejemplo, los metabolitos del ácido araquidónico (AA)] o se inactivan por enzimas (por ejemplo, la cininasa inactiva la bradicinina) o son inactivados por otros mecanismos [por ejemplo, los antioxidantes inactivan las especies reactivas de oxígeno (ROS)] o inhibidos (por ejemplo, las proteínas reguladoras del complemento rompen y degradan los componentes del complemento activados).
- k. Los mediadores inflamatorios pueden ser clasificados en siete grupos de acuerdo a sus propiedades bioquímicas: aminas vasoactivas, péptidos vasoactivos, componentes del sistema del complemento, mediadores lipídicos, citocinas, quimiocinas y enzimas proteolíticas.

Caja 1. Características de los mediadores de la inflamación

III. Mediadores de los procesos algésicos e inflamatorios

La descripción fisiopatológica presentada deja clara evidencia de la relación que puede existir entre el dolor y otras afecciones comunes, primordialmente aquellas asociadas a procesos inflamatorios, observándose que dolor e inflamación pueden y de hecho comparten múltiples vías de señalización. Es así como los procesos algésicos e inflamatorios comparten numerosos mediadores, los cuales a su vez alteran la funcionalidad de muchos tejidos y órganos (Medzhitov, 2008). Medzhitov (2008) y Kumar *et al.* (2010) han descrito las principales

características de los mediadores de la inflamación, que son resumidos en la Caja 1.

1. Histamina

La histamina es una amina biógena cuyas acciones principales son la modulación de la reacción alérgica (receptores H_1 , H_1R), la regulación del corazón y secreción de ácido gástrico (receptores H_2 , H_2R), la liberación de neurotransmisores (receptores H_3 , H_3R). Los receptores H_4 (H_4R) son principalmente expresados por las células del sistema inmune, y su expresión es modulada por un contexto inflamatorio. El H_4R , es conocido principalmente por el efecto quimiotáctico que ejerce sobre los mastocitos y eosinófilos (Ferreira *et al*, 2012)

La histamina está implicada en numerosos procesos fisiopatológicos incluyendo la inflamación, ya que induce vasodilatación y aumento de la permeabilidad microvascular (Iuvone *et al*, 1999; Tanda *et al*, 2007). Se considera el principal mediador de la fase transitoria inmediata del aumento de la permeabilidad vascular, que da lugar a hendiduras entre las células endoteliales de las vénulas (Kumar *et al*, 2010)

La vasodilatación incluye la participación de los H_1R y H_2R distribuidos en todos los vasos de resistencia y casi en todos los lechos vasculares. Los H_1R muestran una mayor afinidad por la histamina y median una acción dilatadora dependiente del óxido nítrico (NO) endotelial, cuyo inicio es relativamente rápido pero breve. En cambio, la activación de los H_2R genera dilatación que aparece con mayor lentitud y es más sostenida (Brunton *et al*, 2012)

El aumento de la permeabilidad vascular dependiente de histamina, está mediado exclusivamente por los H_1R (Owen *et al*, 1980, Iuvone *et al*, 1999). La mayor permeabilidad surge más bien por efectos de la histamina en las venillas postcapilares, en las cuales la amina en cuestión hace que se contraigan las células endoteliales y así separen sus membranas limitantes para dejar al descubierto la membrana basal, que es totalmente permeable a la proteína y al líquido plasmático (Gaboury *et al*, 1995)

La expresión de los H_4R en varios tipos de células inmunes humanas y sus propiedades quimiotácticas denotan su papel en la inmunomodulación. Existe evidencia que los H_4R controlan el tráfico de los leucocitos y las respuestas proinflamatorias derivadas de la actividad de histamina sobre los H_4R , induciendo la activación de los eosinófilos, por incremento de la expresión de moléculas parecidas a las moléculas de adhesión celular CD11b/CD18 [integrina específica de linaje mielóide-1 (Mac1)] y CD54 [molécula de adhesión intracelular-1 (ICAM-1)] y re-arreglo de la actina del citoesqueleto conduciendo a la migración de eosinófilos desde la sangre al sitio de inflamación (Zampeli y Tiligada, 2009)

Además del rol que juega la histamina en el proceso inflamatorio, cuando esta amina es liberada por las células cebadas, sea en respuesta a una lesión tisular o inducida por otros mediadores tales como la sustancia P, IL-1 y NGF, activa los nociceptores polimodales (Kandel *et al* , 2001). Las neuronas sensoriales tienen H_1R y H_2R , los cuales tienen un papel en la nocicepción, pero la evidencia clínica sugiere que su papel es menor en comparación con otros mediadores como sustancia P o bradicinina (Serpell *et al* , 1998)

2. Serotonina

La 5-HT es un mediador vasoactivo preformado y almacenado en las plaquetas, en algunas células neuroendocrinas y en los mastocitos de los roedores (Kumar *et al* , 2010)

Las respuestas vasculares a la 5-HT están determinadas por múltiples factores y en la mayoría de lechos vasculares es el resultado sus efectos sobre el músculo liso y sobre el endotelio vascular (Nelson *et al* , 2012). Cuando las plaquetas se ponen en contacto con el endotelio lesionado liberan sustancias que estimulan su agregación y como fenómeno secundario se libera la 5-HT, la cual es almacenada en los gránulos densos de las plaquetas (Brunton *et al* , 2012, Duershmied *et al* , 2012). En las células endoteliales, mediante la activación de los receptores $5HT_1$, la 5-HT

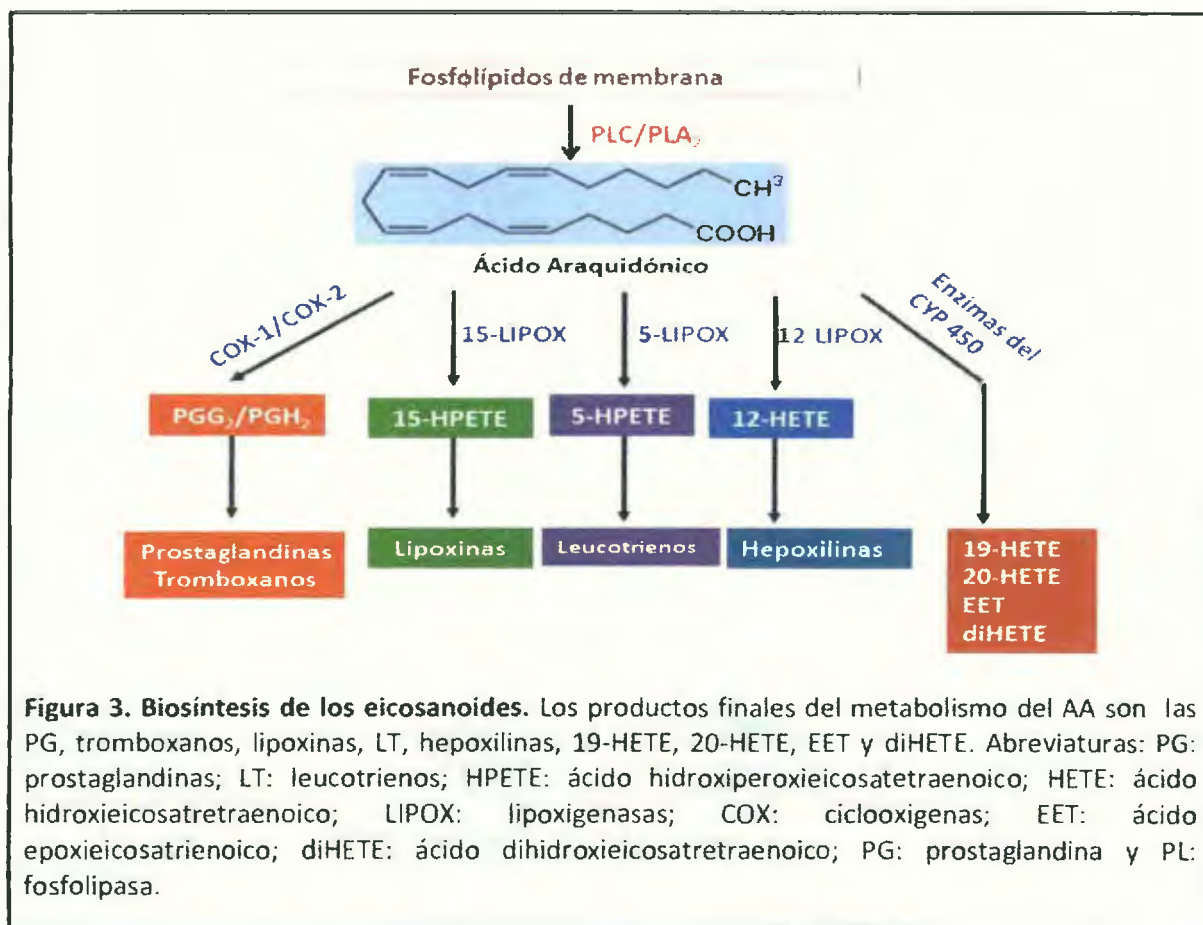
estímula la liberación de sustancias vasodilatadoras como el NO (Nelson *et al* , 2012) En contraparte, la interacción de la amina biógena con los receptores 5HT_{2A} presentes en el músculo liso vascular, induce vasoconstricción (Watts *et al* , 2012)

Por otra parte, la 5-HT también participa de la respuesta nociceptiva, de tal suerte que cuando ocurre la lesión tisular la 5-HT es liberada desde las plaquetas, los mastocitos y las células endoteliales, activando posteriormente los receptores excitatorios de 5-HT_{2A}, 5-HT₃ y 5-HT₇, localizados en la fibra aferente primaria de los nociceptores. Se ha demostrado que 5-HT incrementa directamente la magnitud de la corriente de Na⁺ resistente a tetrodotoxina (TTX-R I_{Na}) en los nociceptores. Indirectamente, la 5-HT potencia los efectos algésicos de los mediadores inflamatorios, tales como bradicinina, PGE₂ e histamina, favoreciendo la transferencia del mensaje doloroso al centro supraespinal a través de las neuronas espinotalámicas (Bardin, 2011). Además, modula la liberación periférica de los neuropéptidos sustancia P, CGRP y neurocinina A, que son responsables de la inflamación neurogénica (Koda-Kimble *et al* , 2009)

3. Metabolitos del ácido araquidónico

Los eicosanoides son moléculas de señalización que son generadas a través de la vía oxidativa del AA (Bertin *et al* , 2012). Éstos son importantes mediadores lipídicos proinflamatorios y homeostáticos que ejercen actividad autocrina y paracrina en diversas respuestas fisiológicas (Smyth *et al* , 2009, Bertin *et al* , 2012), y han sido asociados a muchos procesos patológicos, tales como la inflamación, la trombosis y el cáncer (Reader *et al* , 2011). Estos compuestos incluyen los llamados prostanoides (PG y TXA₂), LT, lipoxinas, hepoxilinas y el ácido eicosatetraenóico (ETE) (Reader *et al* , 2011, Bertin *et al* , 2012)

Como se muestra en la Figura 3, la biosíntesis de los eicosanoides inicia con la movilización del AA, desde la membrana celular por acción de la fosfolipasa A₂ (PLA₂) (Black *et al.*, 2008; Reader *et al.*, 2011). Estímulos propios de la vía inflamatoria inducen la liberación del AA, que actuará como precursor en la síntesis de eicosanoides, mediante la participación de cuatro clases de enzimas: las ciclooxigenasas (COX), de las cual se originan las PG; las lipooxigenasas (LOX), de las cuales se generan los LT, el ácido hidroxieicosatetraenoico (HETE) y las lipoxinas; en tanto que las la enzimas del citocromo P450, median la síntesis de los ácidos 19-HETE y 20-HETE, ácidos epoxieicosatrienoico (EET) y dihidroxieicosatetraenoico (diHETE) (Black *et al.*, 2008).



3.1. Prostaglandinas

Las PG son importantes mediadores de inflamación, fiebre y dolor. Son sintetizadas por la enzima constitutiva COX-1 y su isoforma COX-2, la cual es inducida en los tejidos periféricos por citocinas, factores de crecimiento y otros estímulos inflamatorios (Kidd y Urban, 2001).

Las PG ejercen sus efectos a través de receptores acoplados a proteína G (GPCR) (Smyth *et al.*, 2009; Ricciotti y FitzGerald, 2011), tal como se describe a continuación en el Cuadro II.

Cuadro II. Transducción de señales de los receptores prostanoideos

Prostanoides	Receptor	Proteína G	Segundo mensajero
PGE ₂	EP ₁	Gq	↑IP ₃ /DAG/Ca ²⁺
	EP ₂	Gs	↑cAMP
	EP ₃	Gi, G12	↓cAMP, ↑Ca ²⁺ , Rho
	EP ₄	Gs	↑cAMP
PGI ₂	IP-IP	G _s	↑cAMP
	IP-TP _α	G _s	↑cAMP
PGD ₂	DP ₁	G _s	↑cAMP
	DP ₂ /CRTH ₂	G _i	↓cAMP, ↑Ca ²⁺
PGF _{2α}	FP _α , FP _β	G _q	↑IP ₃ /DAG/Ca ²⁺ , Rho
TXA ₂	TP _α , TP _β	G _q , G ₁₃ , G ₁₂ , G _s (TP _α), G _i (TP _β)	↑IP ₃ /DAG/Ca ²⁺ , RhoGEF

Abreviaturas: PGG₂: prostaglandina G₂; PGH₂: prostaglandina H₂; PGD₂: prostaglandina D₂; PGE₂: prostaglandina E₂; PGF_{2α}: prostaglandina F_{2α}; PGI₂: prostaglandina I₂; TxA₂: tromboxano A₂; IP: receptor prostanoide I; FP: receptor prostanoide F; TP: receptor prostanoide T; EP: receptor prostanoide E; DP: receptor prostanoide D; Gq: proteína Gq; Gs: proteína Gs; Gi: proteína Gi; IP₃: trifosfato de inositol; DAG: diacilglicerol; Ca²⁺: calcio; RhoGEF: factor intercambiador de nucleótido de guanina que cataliza la actividad GTPasa de la familia Rho. Tomado de Ricciotti y FitzGerald. 2011.

Implicaciones de las PG en el dolor y el proceso inflamatorio

- a. **PGE₂**: Es un importante mediador de muchas funciones biológicas, tales como la regulación de la respuesta inmune, presión sanguínea, integridad gastrointestinal y fertilidad. La síntesis o degradación desregulada de la PGE₂ ha sido asociada con un amplio rango de condiciones patológicas como la inflamación y procesos febriles.

En la inflamación, la PGE₂ es de interés particular porque está involucrada en todos los procesos que conducen a los signos clásicos de la inflamación (enrojecimiento, edema y dolor). El enrojecimiento y el edema resultan del incremento del flujo sanguíneo en el tejido inflamado mediado por la PGE₂ (vía del receptor EP₂), a través del aumento de la dilatación arterial e incremento de la permeabilidad microvascular. El dolor es consecuencia de la acción de PGE₂ sobre las neuronas sensoriales periféricas y en los sitios centrales del cordón espinal y el cerebro (Ricciotti y FitzGerald, 2011).

- b. **PGI₂**. Es uno de los más importantes prostanoides que regulan la homeostasis cardiovascular. Es sintetizada particularmente por las células vasculares, y una vez liberada puede actuar sobre las células adyacentes del músculo liso vascular así como en las plaquetas circulantes, en los que ejerce un potente efecto vasodilatador e inhibidor de la agregación, respectivamente. Adicionalmente, este prostanoides participa de los procesos de adhesión leucocitaria y proliferación de las células del músculo liso vascular. La PGI₂ es rápidamente producida después de una lesión tisular o inflamación y está presente en altas concentraciones en el ambiente inflamatorio. La PGI₂ a través del receptor IP, media la sensibilización nociceptiva periférica al estímulo inflamatorio. El receptor IP es también expresado en el cordón espinal y ha sido implicado en la transmisión del dolor espinal en respuesta a la inflamación periférica (Ricciotti y FitzGerald, 2011).

- c. **PGD₂**: Tiene capacidad inflamatoria y homeostática. En el cerebro, la PGD₂ está involucrada en la regulación del sueño y otras actividades del SNC, incluyendo la percepción del dolor. En los tejidos periféricos, la PGD₂ es producida principalmente en los mastocitos y leucocitos, tales como las células dendríticas y las células Th₂. La PGD₂ ha sido fuertemente asociada a condiciones inflamatorias y atópicas, aunque también puede ejercer una variedad de funciones antiinflamatorias inmunológicamente relevantes. La PGD₂ puede inhibir la apoptosis de los eosinófilos mediante el receptor DP₁, en tanto que la estimulación de los receptores DP₂/CRTH₂ contribuyen a la respuesta patogénica, mediando el tráfico de las células inflamatorias. Adicionalmente, la PGD₂ liberada desde los mastocitos puede mediar el reclutamiento de linfocitos Th₂ y eosinófilos directamente, vía el receptor DP₂/CRTH₂ (Ricciotti y FitzGerald, 2011).
- d. **PGF_{2α}**: la administración de PGF_{2α} conduce a la inflamación aguda, lo que quizá explique su participación en ciertas patologías como artritis reumatoide (AR), artritis psoriática, artritis reactiva y osteoartritis, para las que se ha reportado elevada biosíntesis de esta PG (Ricciotti y FitzGerald, 2011).
- e. **TXA₂**: es predominantemente derivado desde las plaquetas (vía COX-1) (Smyth *et al*, 2009), pero puede ser sintetizado por otros tipos celulares, incluyendo los macrófagos (vía COX-2). La actividad de TXA₂ es principalmente mediada a través del receptor TP, el cual se acopla a la proteína Gq, G_{12/13} y múltiples proteínas G pequeñas. La activación de TP media varias respuestas fisiológicas y fisiopatológicas, incluyendo la adhesión, activación y agregación plaquetaria, contracción y proliferación del músculo liso y la activación de la respuesta inflamatoria endotelial (Ricciotti y FitzGerald, 2011).

3.2. Leucotrienos

Los LT son potentes mediadores lipídicos proinflamatorios liberados por los monocitos, macrófagos, neutrófilos, eosinófilos y basófilos (Di Gennaro *et al* , 2010, Laidlaw *et al* , 2012) Los LT están involucrados en muchos procesos inmunológicos innatos como la adhesión, activación y quimiotaxis de los leucocitos (Bertin *et al* , 2012) Además han sido asociados a enfermedades inflamatorias alérgicas, cardiovasculares, cáncer, fibrosis y enfermedades Inmunes (Zarini *et al* , 2009, Di Gennaro *et al* , 2010, Laidlaw y Boyce, 2012) La biosíntesis de LT es desencadenada por estímulos tales como antígenos, citocinas, complejos inmunes y microorganismos (Okunishi y Peters-Golden, 2012, Trindade *et al* , 2012)

El LTB₄ y los cisteinileucotrienos (LTC₄, LTD₄ y LTE₄) ejercen sus efectos biológicos a través de GPCR (Gq o Gi), designados como BLT₁/BLT₂ o CysLT₁/CysLT₂, respectivamente (Di Gennaro *et al* , 2010, Chebolu *et al* , 2010, Laidlaw y Boyce, 2012, Bertin *et al* , 2012, Luna-Gomes *et al* , 2013)

Los LT implicados en la inflamación son

- a. **LTB₄**: es un potente agente quimiocinético y quimioatrayente de los neutrófilos polimorfonucleares, monocitos y linfocitos T, promueve la adhesión de los leucocitos al endotelio vascular, aumenta la permeabilidad vascular y desencadena la proliferación y migración de las células del músculo liso vascular (Riccioni y Back, 2012, Luna-Gomes *et al* , 2013) También es capaz de inducir la formación de ROS y la liberación de enzimas lisosomales desde la mayoría de los leucocitos (Bertin *et al* , 2012)
- b. **Cisteinileucotrienos**: son sintetizados preferentemente por los monocitos, mastocitos, eosinófilos y basófilos (Laidlaw *et al* , 2012) La expresión y activación endotelial de CysLT₁ y CysLT₂ está vinculada con una respuesta vasoactiva y promotora de permeabilidad vascular (Neves *et al* , 2010, Barajas-Espinosa *et al* , 2011) Los LTC₄ y LTD₄ son potentes constrictores de la musculatura lisa, mientras el LTE₄ es un poderoso inductor de la

acumulación de eosinófilos en la mucosa bronquial. Los tres cisteinileucotrienos pueden inducir un aumento de la permeabilidad vascular, producción de moco, edema, fibrosis (Di Gennaro *et al* , 2010, Barajas-Espinosa *et al* , 2011, Laidlaw *et al* , 2012), estimulan la broncoconstricción (Petersen *et al* , 2011) y son reconocidos como importantes mediadores del tráfico celular (Trindade *et al* , 2012) y la respuesta inmune innata (Al-Shemari *et al* , 2008).

4. Óxido nítrico

El NO es una molécula diatómica altamente reactiva que se produce no sólo en las células endoteliales, sino también en los macrófagos y en algunas neuronas cerebrales (Kumar *et al* , 2010, Kim, 2011). La función primaria del NO es la regulación del tono vascular, la inhibición de la proliferación de las células musculares lisas vasculares, la inhibición de la agregación plaquetaria y la regulación de la trans migración leucocitaria (Acosta *et al* , 2006, Mitchell *et al* , 2008, Crosswhite y Sun, 2010, Kim, 2011).

El NO sintetizado y liberado desde el endotelio vascular, difunde hacia las células musculares lisas, las cuales son activadas para estimular la producción del segundo mensajero, monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) por acción de la guanilatociclasa, mecanismo que conduce a la dilatación de los vasos sanguíneos vía desfosforilación de la cadena ligera de miosina (Crosswhite y Sun, 2010). En las plaquetas, el incremento de cGMP promueve la reducción de Ca^{2+} citoplasmático, lo que favorece la inhibición de la agregación plaquetaria (Mitchell *et al* , 2008).

El NO es uno de los mediadores más abundantes en los procesos de regulación del estímulo nociceptivo (Armero *et al* , 2004). El NO difunde a su lugar de acción, donde modifica varios procesos intracelulares como la activación de proteínas cinasas, los canales iónicos (TRPC5, TRPV1, TRPV3, TRPV4, TRPA1 y canales de K^+ dependientes de ATP) y fosfodiesterasas. El NO también

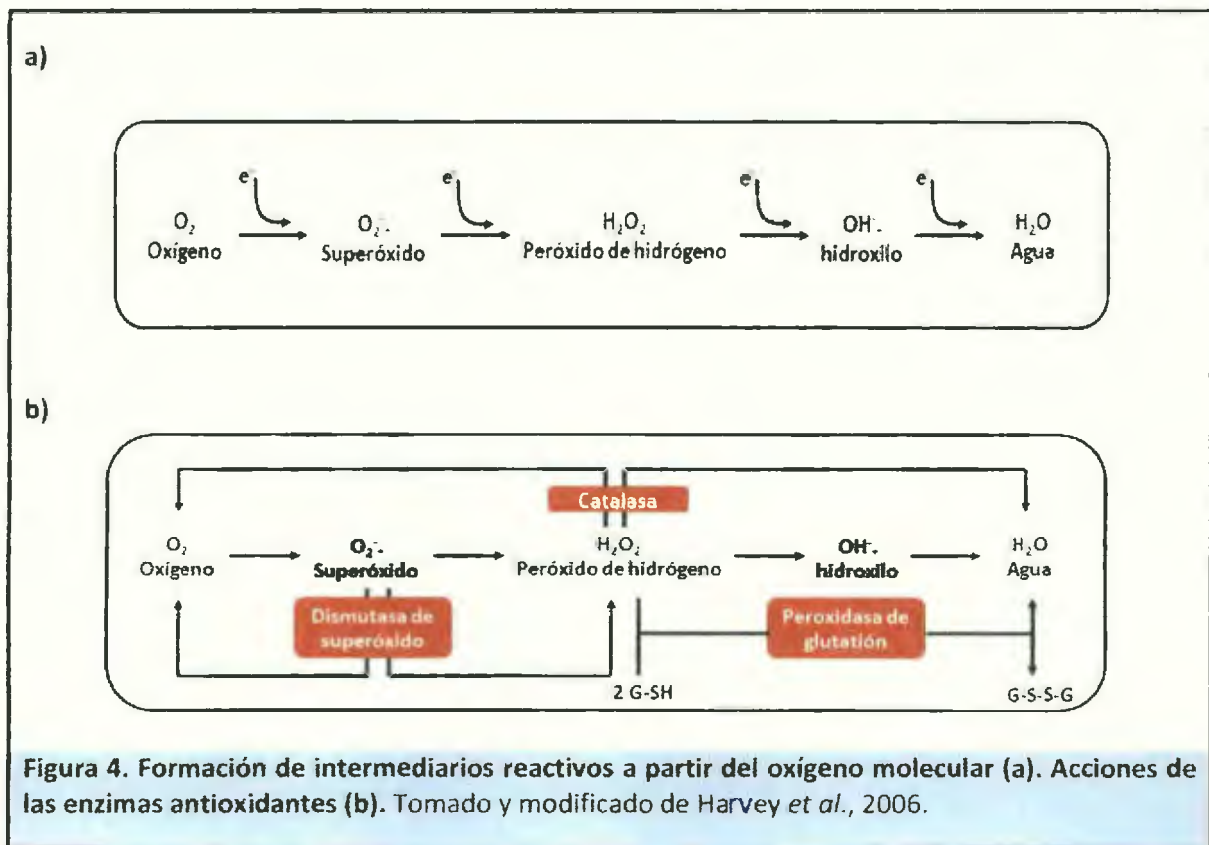
puede activar la COX (McMahon *et al* , 2007, Petho y Reeh, 2012) Además, el NO ha demostrado participar en algunas acciones excitatorias y sensibilizantes de bradicinina (Petho y Reeh, 2012). En lo referente a la participación del NO en los procesos nociceptivos, se ha postulado que en conjunto con la PGE₂, generan funciones como mensajeros retrógrados, facilitando la liberación de neurotransmisores (glutamato, sustancia P y CGRP) desde las fibras aferentes primarias en el ADME (Cury *et al* , 2011, Gangadharan y Kuner, 2013)

5. Especies reactivas de oxígeno

Las ROS son metabolitos de oxígeno (Wang *et al* , 2013), que pueden reaccionar con otros compuestos químicos y macromoléculas, alterando potencialmente su estructura y función (Ghosh y Erzumun, 2011; Park y Choi, 2012, Wang *et al* , 2013) En la Figura 4a se muestran las principales ROS producidas en los sistemas biológicos

Las ROS son comúnmente producidas durante los procesos inflamatorios y en condiciones fisiológicas juegan un papel defensivo contra las infecciones al destruir los microorganismos fagocitados (Eberlein *et al* , 2008) Las fuentes endógenas de ROS pueden ser mitocondrial y no mitocondrial La producción mitocondrial depende de la activación del sistema de la nicotinamida adenina dinucleótido (NADPH) oxidasa, xantina oxidasa, sintasa de óxido nítrico (NOS) y cadena de transporte de electrones (Crosswhite y Sun, 2010, Chen *et al* , 2013, Wang *et al* , 2013), mientras que la producción no mitocondrial provienen del estallido respiratorio durante la fagocitosis, beta oxidación peroxisomal, reacción de Fenton y el metabolismo microsomal a través de las enzimas del citocromo P450 (Chen *et al* , 2013, Poljsak *et al* , 2013)

Bajo condiciones normales, se conserva un fino balance entre la producción de ROS y la protección del daño oxidativo inducido por los antioxidantes, los cuales incluyen mecanismos enzimáticos (Figura 4b) y no enzimáticos (vitaminas y tioles) (Crosswhite y Sun, 2010)



Durante condiciones patológicas, un incremento de la producción de ROS o una defensa antioxidante reducida, crea un desbalance resultante conocido como estrés oxidativo, una vía final común que genera y mantiene la inflamación por daño endotelial, aumento de la permeabilidad vascular y destrucción de la matriz extracelular (Crosswhite y Sun, 2010). El aumento del daño tisular, la amplificación de la respuesta inflamatoria y el efecto perpetuante producido por las ROS, es inducido por citocinas, quimioquinas y enzimas moduladoras (Eberlein *et al.*, 2008). El estrés oxidativo se ha asociado a varias enfermedades tales como fibrosis pulmonar idiopática (Eberlein *et al.*, 2008), cáncer, diabetes, accidente cerebrovascular (Crosswhite y Sun, 2010), falla cardíaca, hipertrofia ventricular, hipertensión pulmonar y sistémica (Ghosh y Erzumun, 2011), enfermedad de Alzheimer, Parkinson, esclerosis amiotrófica lateral (Pogue *et al.*, 2012) y aterosclerosis (Wang *et al.*, 2013).

6. Citocinas

Las citocinas consisten en más de 50 factores secretados (Tedgui y Mallat, 2006), los cuales están agrupados en varias subfamilias que incluyen IL, TNF, interferones (INF), factores estimulantes de colonias (CSF), factores de crecimiento transformante (TGF) y quimiocinas (Tedgui y Mallat, 2006, Braunersreuther *et al* , 2012, Rubio-Pérez y Morillas-Ruiz, 2012)

Las citocinas comparten varias características específicas tienen actividad pleiotrópica, actúan sinérgicamente, son inducidas en respuesta a estímulos exógenos y con frecuencia ejercen efectos autocrinos, paracrinos y yuxtacrinos (Tedgui y Mallat, 2006), son biológicamente activas a bajas concentraciones (picomolares o menores) y se unen a receptores específicos en las células blanco (Briceño, 2005)

Algunas citocinas claramente promueven inflamación y son llamados citocinas proinflamatorias, tales como TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-18, INF- γ (Cuadro III) (Tedgui y Mallat, 2006, Lambertsen *et al* , 2012), mientras que otras citocinas suprimen la actividad de las citocinas proinflamatorias y son llamadas citocinas antiinflamatorias, tales como IL-4, IL-10, IL-13 y TGF- β (Cuadro IV) (Tedgui y Mallat, 2006, Rubio-Pérez y Morillas-Ruiz, 2012)

Es indudable que las citocinas participan directa o indirectamente en la patogenia de numerosas enfermedades asociadas con inflamación o proliferación celular, tales como sepsis, cáncer, meningitis bacteriana, aterosclerosis, AR, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, fibrosis pulmonar, síndrome de Kawasaki y la enfermedad de hígado graso no alcohólico (Briceño, 2006, Braunersreuther *et al* , 2012)

Cuadro III. Citocinas Proinflamatorias y sus funciones en la inflamación

Citocina	Función	Referencia
IL-1	Mediador de la fase aguda de la inflamación por inducción de la respuesta local y sistémica. Síntesis de proteínas de fase aguda. Induce la expresión de las CAM sobre las células endoteliales. Induce el dolor sensitivo, fiebre, vasodilatación e hipotensión.	Ganong, 2006 Kumar <i>et al.</i> , 2010 Contassot <i>et al.</i> , 2012
IL-2	Proliferación de células T y B. Proliferación y activación de las células NK y activación de los macrófagos.	Ganong, 2006 Tedgui y Mallat, 2006 Foster y Samman, 2012
IL-6	Activación de linfocitos, diferenciación de células B, estimulación de la producción de proteínas de fase aguda, proliferación de las células musculares lisas, regulación hacia abajo de IL-1 y producción de TNF.	Ganong, 2006 Foster y Samman, 2012
IL-8	Quimiotaxis de neutrófilos, basófilos y células T	Ganong, 2006
IL-12	Promoción de la diferenciación de T_H1 . Estimulación de la producción de INF- γ por las células T y NK.	Ganong, 2006 Foster y Samman, 2012
IL-16	Quimiotaxis de las células T_H . Estimula la expresión de CAM.	Tedgui y Mallat, 2006 Khan, 2008
IL-17	Citocinas proinflamatoria pleiotrópica. Estimula a las células endoteliales, epiteliales y fibroblastos a producir múltiples mediadores proinflamatorios (IL-1, IL-6, TNF- α , quimiocinas). Reclutamiento de monocitos y neutrófilos.	Kumar <i>et al.</i> , 2010 Yu <i>et al.</i> , 2012
IL-18	Citocina proinflamatoria; Factor que aumenta la producción del INF- γ en macrófagos, linfocitos T y células dendríticas. Quimiotaxis de neutrófilos.	Khan, 2008 Yu <i>et al.</i> , 2012
TNF- α	Síntesis de proteínas de fase aguda. Activación del factor NF- κ B (Induce la expresión de los genes de COX-2, VEGF y u-PA). Proliferación y diferenciación de células inmunes. Reclutamiento y activación de los neutrófilos y monocitos al sitio de infección. Estimulan la expresión de CAM y la secreción de otras citocinas y NO.	Bouguen <i>et al.</i> , 2011 Foster y Samman, 2012 Yu <i>et al.</i> , 2012
INF- γ	Activación de macrófagos. Supresión de la actividad de las células T_H2 . Promoción de la migración leucocitaria.	Foster y Samman, 2012

Abreviaturas: NK: células asesinas naturales; COX: ciclooxigenasa; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular; u-PA: Activador del plasminógeno tipo urocinasa; NO: óxido nítrico; CAM: moléculas de adhesión celular.

Cuadro IV. Funciones de las citocinas antiinflamatorias

Citocina	Función	Referencia
IL-4	Proliferación y diferenciación de las células B y T_H2 . Estimula la expresión de VCAM-1. Interviene en el reclutamiento y activación de los mastocitos. Inhibe la expresión y liberación de citocinas proinflamatorias.	Tedgui y Mallat, 2006 Rubio-Perez y Morillas-Ruiz, 2012
IL-10	Resolución de la inflamación. Inhibición de la actividad de los macrófagos y las células dendríticas. Inhibición de T_H1 . Inhibe la síntesis de citocinas involucradas en el proceso inflamatorio (IL-2, IL-3, TNF- α , GM-CSF e INF- γ).	Khan, 2008 Foster y Samman, 2012
IL-13	Inhibición de citocinas inflamatorias y regulación de la inflamación.	Khan, 2008
TGF- β	Resolución de la inflamación. Limita la producción de IL-2, INF- γ y TNF. Inhibición de la proliferación/activación de células B, células T y macrófagos.	Foster y Samman, 2012

Abreviaturas: VCAM-1: molécula de adhesión celular vascular; GM-CSF: factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos; TGF- β : factor de crecimiento transformante- β .

7. Neuropeptidos

La sustancia P y la neurocinina son neuropeptidos que intervienen en el inicio y la propagación de la respuesta inflamatoria (Kumar *et al* , 2010) La sustancia P interactúa con los mastocitos e induce la liberación de histamina (Medzhitov, 2008) y 5-HT (Ang *et al* , 2011) Por otra parte, los linfocitos, granulocitos y macrófagos poseen receptores para sustancia P, los cuales pueden ser estimulados para producir la síntesis de citocinas proinflamatorias, quimiocinas, ROS y derivados del AA (Ang *et al* , 2011) La sustancia P también actúa como un potente agente quimiotáctico de células inflamatorias que amplifica la respuesta inflamatoria local y sensibiliza los nociceptores (Sacerdote y Levrini, 2012)

La sustancia P, neurocinina A, neurocinina B y el CGRP son neuropeptidos liberados en las terminaciones sensitivas nociceptivas tras una lesión La sustancia P y el CGRP contribuyen a la hiperalgesia al hacer que las células cebadas liberen histamina, lo que disminuye el umbral de activación de los nociceptores La sustancia P y el GCRP, una vez liberados desde las terminales centrales se unen a los receptores NK1 y GCRPR, respectivamente, para aumentar el potencial post-sináptico excitatorio dependiente de glutamato, que conduce a la sensibilización central (Cheng, 2010, Lin *et al* , 2012)

8. Sistema de cininas

Las cininas (bradicinina y calidina) son pépticos vasoactivos derivados de las proteínas plasmáticas conocidas como cininógenos (Kumar *et al* , 2010) El sistema de cininas es activado durante varias condiciones asociadas con inflamación sistémica tales como vasculitis, sepsis y colitis (Kahn *et al* , 2009) Las cininas también pueden intervenir de modo importante en entidades patológicas como la gota, AR, asma y rinitis alérgica (Brunton *et al.*, 2012)

La bradicinina es el más potente inductor endógeno de dolor (Serpell *et al* , 1998, Brown y Passmore, 2010) Su papel en la sensibilización periférica es mediada por receptores B_1 y B_2 , ambos acoplados a la proteína G (Sinatra *et al* , 2009) Los receptores B_2 inducen y aumentan la sensibilidad de canales iónicos de membrana tales como TRPA1 y TRPV1, que normalmente responden al calor nocivo (superior a 42°C), pero al estar expuestos a bradicinina responden a temperaturas mucho más bajas (Brown y Passmore, 2010) Además, se ha descrito que bradicinina aumenta la síntesis y liberación de las PG (Kandel *et al* , 2001, Okuse, 2007) Los receptores B_1 inducen vasodilatación y aumentan la permeabilidad vascular, eventos que pueden contribuir indirectamente a la hiperalgesia (Serpell *et al* , 1998) En situaciones de normalidad la expresión del receptor B_1 es baja, pero como consecuencia del daño tisular y señales inflamatorias como NGF, TNF α y IL-1- β , es rápidamente inducido (Okuse, 2007) La bradicinina excita a las neuronas sensoriales primarias y estimula la liberación de sustancia P, neurocinina A y el CGRP (Brunton *et al* , 2012)

IV Patologías asociadas a procesos algésicos e inflamatorios

La inflamación y el dolor son, por separado y en conjunto, los síntomas más comunes de muchas enfermedades, y en algunos casos son en sí una enfermedad A continuación describiremos algunas patologías que se asocian a dolor e inflamación

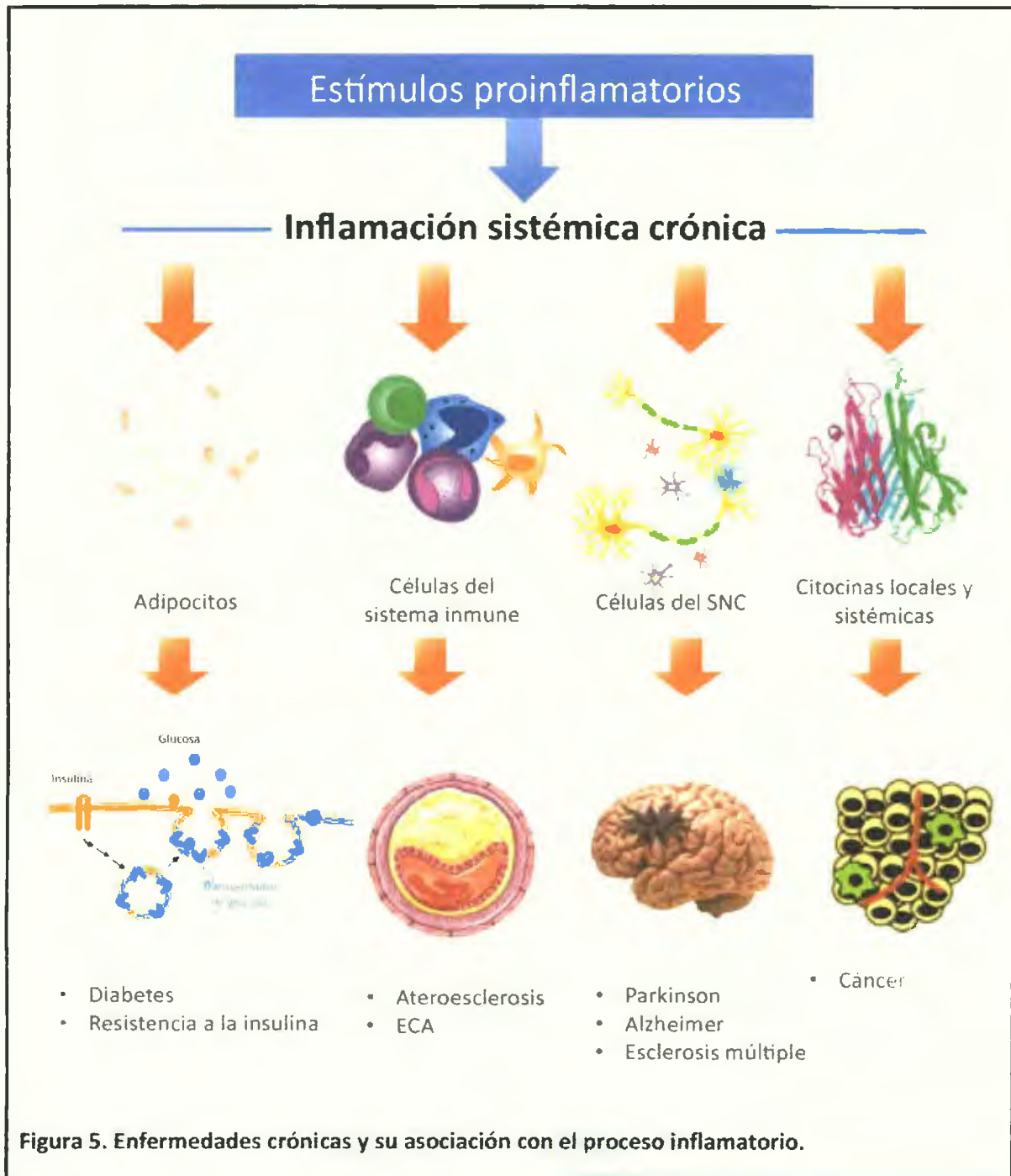
1. Inflamación y enfermedad

La inflamación es un proceso complicado, impulsado por condiciones preexistentes (infección o lesión) o cambios genéticos, que dan como resultado la activación de cascadas de señalización, activación de factores de transcripción, expresión génica, aumento de los niveles de enzimas inflamatorias y liberación de varias sustancias oxidantes y moléculas proinflamatorias a partir de células inmunológicas o inflamatorias (Medzhitov, 2008) En esta condición, la excesiva liberación de sustancias oxidantes y mediadores inflamatorios, tienen un efecto perjudicial sobre el tejido

normal, incluyendo toxicidad, pérdida de la función de barrera, proliferación anormal de las células, inhibición de la función normal de los tejidos y órganos, que finalmente, conduce a trastornos sistémicos. Durante las últimas décadas, muchos estudios revelan que la inflamación crónica es un componente crítico en muchas enfermedades y condiciones humanas, incluidas la obesidad, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, la diabetes, el envejecimiento y el cáncer (Medzhitov, 2008, Libby, 2007)

1.1. Enfermedades cardiovasculares

La presencia de inflamación crónica es común en las enfermedades cardiovasculares (ECV) tales como la aterosclerosis, la enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca y miocardiopatía isquémica (Figura 5) (Ridker y Silvertown, 2008). Existen factores que desde siempre se han asociado a la patogénesis de las ECV como lo son la edad, perfil metabólico, sedentarismo, dieta y la historia familiar. Sin embargo, estudios recientes se centran en la relación que existe entre la disfunción endotelial, una característica de la mayoría de las ECV, y la condición inflamatoria (Ridker y Silvertown, 2008, Higashi *et al* , 2009). El endotelio vascular juega un rol muy importante en la regulación de la homeostasis vascular, de tal suerte que se relaciona con la liberación de NO que induce inhibición de la adhesión de leucocitos e inhibe la agregación (Higashi *et al* , 2009).



Los eventos como el aumento en la producción de NO, el daño de las células endoteliales y el incremento del estrés oxidativo pueden alterar la integridad vascular, lo que conduce a una reducción de la capacidad vasodilatadora y la aparición de disfunción endotelial

La aterosclerosis es una de las ECV más comunes y además, un factor precipitante para otras ECV. La información científica acumulada en los últimos años parece confirmar que la aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria crónica y que los procesos inflamatorios ejercen un papel determinante en la aparición de las manifestaciones clínicas de la enfermedad (Ridker y Silvertown, 2008, Libby *et al* , 2010). Así mismo, la evidencia científica indica que las lipoproteínas de baja densidad (LDL) modificadas, especialmente por procesos oxidativos, tienen un papel central en el desarrollo de la placa ateromatosa. Las LDL oxidadas son la forma más aterógena de LDL, participando en diversos procesos que conllevan a la formación de la placa, como la inducción de la lesión endotelial, la acumulación de monocitos/macrófagos, la formación de células espumosas y la inducción de autoanticuerpos (Mestas y Ley, 2008).

La investigación clínica muestra que los niveles elevados de moléculas inflamatorias sistémicas, incluyendo IL-6, ICAM-1, P-selectina, E-selectina y la proteína C reactiva (CRP), son marcadores clásicos de la fase aguda de la enfermedad coronaria y, por lo tanto, podrían ser un predictor del riesgo cardiovascular (Blake y Ridker, 2002, Nakou *et al* , 2008). Por otra parte, en la patogénesis y progresión de la aterosclerosis, la inflamación crónica está implicada en cada etapa caracterizada por infiltración de monocitos y macrófagos, y en las que se describe la producción de citocinas proinflamatorias. Por lo tanto, la modulación o regulación de la interacción entre células endoteliales e inflamatorias, podría ser la base de los efectos beneficiosos que previenen o retardan la progresión de esta enfermedad (Luehn *et al* , 2006, Mestas y Ley, 2008).

Los fármacos antiinflamatorios, tal cual los conocemos, no forman parte del arsenal terapéutico antiateroesclerótico. Sin embargo, la base de la indicación de muchos de los fármacos empleados

en el tratamiento de la aterosclerosis, se asocia claramente con la reducción de estos marcadores inflamatorios, proporcionando una nueva diana para la terapia de la aterosclerosis mediante la inhibición de inflamación (Liehn *et al* , 2006, Mestas y Ley, 2008)

1.2. Trastornos neurológicos

Muchas enfermedades neurodegenerativas, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, esclerosis amiotrófica lateral y otras patologías del sistema nervioso están asociadas con la lesión inflamatoria. En este complejo proceso inflamatorio participan diferentes componentes celulares del SNC, tales como células de la microglía, astrocitos, células endoteliales, macrófagos y mastocitos (Glass *et al* , 2010). Las células microgliales son los macrófagos del SNC, siendo la primera respuesta que se desarrolla frente a una lesión neuronal (Dheen *et al* , 2007).

En el caso de la enfermedad de Alzheimer, un producto de escisión de la proteína precursora amiloide (APP), una proteína integral de membrana, y la agregación de péptidos β -amiloides, inducen la activación de microglías y astrocitos, seguido de la activación de factores de transcripción como el factor nuclear kappa B (NF- κ B) que induce, en conjunto con otras sustancias, la producción de ROS y diversos mediadores proinflamatorios incluyendo NO, PGE₂, IL y TNF- α (Glass *et al* , 2010, Dheen *et al* , 2007). Tanto las ROS como las citocinas proinflamatorias, pueden causar daño neuronal o neurotoxicidad resultante en apoptosis y necrosis. Además, los mediadores proinflamatorios liberados desde las microglías y los astrocitos pueden interactuar entre ellos para amplificar las señales neuronales inflamatorias.

La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurodegenerativo del SNC, con una patología similar a la enfermedad de Alzheimer. La agregación y la acumulación de la proteína α -sinucleína de los cuerpos de Lewy y la pérdida de neuronas dopaminérgicas, son alteraciones

neuropatológicas importantes que caracterizan esta enfermedad (Tansey *et al* , 2010) A este respecto, se ha descrito que los cuerpos de Lewy y los agregados de proteína α -sinucleína liberados de las neuronas, conducen a la activación de las células microgliales, lo que a su vez resulta en la activación del factor de transcripción NF- κ B, la expresión génica de la sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS), COX-2 y NADPH oxidasa, y la producción de mediadores inflamatorios. Citocinas proinflamatorias tales como TNF- α e IL también desencadenan la activación de astrocitos. Los estudios muestran que los factores liberados de células microgliales y astrocitos, tienen un efecto sinérgico en la promoción de la neurotoxicidad característica de la enfermedad de Parkinson (Miller *et al* , 2009)

En las enfermedades neurodegenerativas, la activación de las células inmunes, como microglia y astrocitos es un paso crítico en la neuropatología. El estrés oxidativo también es importante en la patogenia de las enfermedades neurodegenerativas, tanto en la enfermedad de Alzheimer y como en el Parkinson. Es así, como varios enfoques terapéuticos se han dirigido a reducir las respuestas inflamatorias, particularmente aquellos que se caracterizan por interferir con la activación del factor de transcripción y la inhibición de la función de las enzimas inflamatorias y la producción de ROS (Infante-Duarte *et al* , 2008)

1.3. Obesidad

La obesidad, que resulta de la grasa excesiva almacenada en el tejido adiposo es una condición altamente prevalente que está relacionada con muchos trastornos metabólicos. Numerosos estudios indican el alto riesgo de la obesidad en el desarrollo de la ECV, la diabetes tipo 2, hipertensión, hígado graso y cáncer (Reaven *et al* , 2004)

En los últimos años, se ha documentado que la obesidad se asocia significativamente con inflamación crónica de bajo grado. La primera conexión entre la obesidad y la inflamación se

evidencia por la liberación de TNF- α desde los adipocitos. Como el contenido de lípidos aumenta en el tejido adiposo, los adipocitos sintetizan TNF- α y varias citoquinas (IL-1 β y IL-6) que cambian el número y tamaño de las células, que influyen en la lipoproteína lipasa y aumentan el estado inflamatorio. El TNF- α también induce resistencia a la insulina por regulación a la baja del receptor de insulina, disminución de la captación de glucosa y de la expresión del transportador GLUT4 (Mehta y Farmer, 2007). Otra característica importante del tejido adiposo, es su participación en el reclutamiento de células inmunes e inflamatorias tales como neutrófilos, eosinófilos y macrófagos. Los estudios desarrollados tanto en ratones como en humanos, muestran que en la obesidad se incrementa la infiltración de macrófagos. Los adipocitos de gran tamaño secretan señales quimiotácticas, tales como la proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1), para activar la infiltración de los macrófagos (Neels y Olefsky, 2005, Kanda *et al* , 2006). Algunas líneas de evidencia sugieren que la obesidad está ligada a la acumulación de grasa en el hígado, lo que puede conducir al desarrollo de hígado graso. En este sentido se ha llegado a sugerir que la IL-6 derivada de los adipocitos puede conducir a la producción de CRP en el hígado (Bluher, 2009). Por otra parte, la sobreexpresión de MCP-1 en el tejido adiposo lleva a un aumento del contenido de triglicéridos en los hepatocitos (Kanda *et al* , 2006). Los niveles elevados circulantes de TNF- α en un estado obeso se asocia a menudo con un aumento de la resistencia a la insulina. Todas estas observaciones subrayan la correlación entre la obesidad, inflamación y trastornos metabólicos.

1.4. Enfermedades óseas y músculo/esqueléticas

La AR es una enfermedad autoinmune que causa destrucción de las articulaciones y discapacidad funcional, a menudo caracterizada por respuestas inflamatorias crónicas que afectan principalmente a la membrana sinovial de las articulaciones diartrodiales. Además de las infecciones y los factores genéticos, la AR se presenta como una interacción entre las células

inmunes, tales como células T, células B, macrófagos, células dendríticas y fibroblastos (Scrivo *et al* , 2007) En pacientes con AR, un número plural de células T activadas están presentes en las articulaciones inflamadas. Las células T reclutadas desarrollan una estructura linfóide con células B, macrófagos y sinoviocitos, que crean una red compleja entre las células a través de la secreción de diversas citocinas, tales como TNF- α , IL-1 e IL-6 (Manzo *et al* , 2010). Entre estos tipos de células presentes en la membrana sinovial, se conoce que los sinoviocitos similares a fibroblastos, participan de la producción de PG y proteasas que destruyen el hueso y el cartílago (Bartok y Firestein, 2010). Además, las células B activadas y los macrófagos secretan continuamente IL-1 y TNF- α que mantienen la inflamación sinovial (Manzo *et al* , 2010, Bartok y Firestein, 2010).

La osteoporosis es también una condición de inflamación crónica que se caracteriza por la pérdida de la densidad ósea. Estudios identifican citocinas proinflamatorias TNF- α , IL-1 e IL-6 como mediadores importantes de la resorción ósea, a través del incremento de la expresión del receptor activador de NF-kappa B (RANK), mediando la activación y la diferenciación de los osteoclastos y reduciendo la supervivencia de los osteoblastos (Mundy, 2007). A pesar que varios estudios *in vitro* e *in vivo* indican que las citocinas proinflamatorias contribuyen a la osteoporosis, y al aumento de los niveles de IL-1 β , IL-6 y TNF- α en cultivos de sangre entera provenientes de pacientes con osteoporosis, el mecanismo involucrado en la pérdida de hueso todavía no ha sido esclarecido en su totalidad.

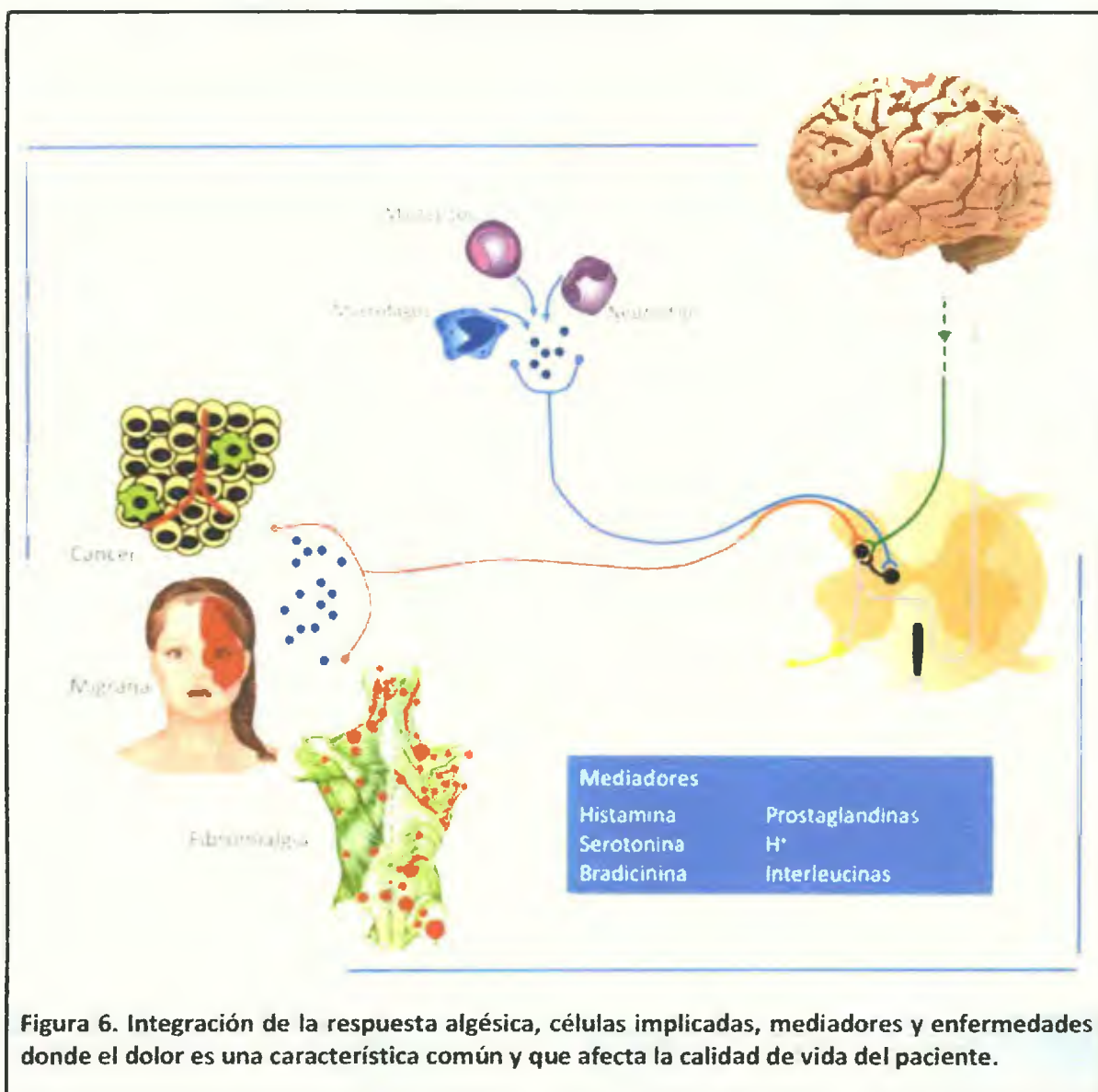
2. Dolor y enfermedad

El dolor es un síntoma característico de un sin fin de enfermedades, sin embargo, en algunos casos, el dolor se convierte en enfermedad, ya que es en sí el principal componente patológico y que limita la calidad de vida del paciente afectado.

Cuando el dolor llega a ser un problema tan grave que interfiere con el trabajo y las actividades normales, el paciente puede entrar en un círculo vicioso. En la medida que el proceso algésico se instaura o se agudizan las crisis, el individuo puede presentar un cuadro de depresión, irritabilidad e insomnio que terminan por afectar severamente la calidad de vida del paciente.

Como ya se ha descrito con anterioridad, el dolor es una percepción individual, y aunque los mecanismos algésicos, involucrando células y mediadores, son comunes para los diferentes tipos de dolor, la integración de la respuesta es propia del sujeto. Se observa que existen condiciones patológicas que se caracterizan por un dolor crónico o bien por presentar crisis de un dolor agudo y severo. En el primer grupo están la fibromialgia y la artritis reumatoide, mientras que la migraña se caracteriza por la severidad con la que se presenta el dolor durante las crisis (Figura 6).

El dolor constituye una de las causas más frecuentes de incapacidad, transformándose en un problema económico y de salud en el ámbito mundial.



2.1. Fibromialgias

Es un síndrome doloroso crónico no inflamatorio que se caracteriza por dolor crónico generalizado y síntomas asociados que incluyen trastornos del sueño, fatiga, disfunción cognitiva y depresión (Dadabhoy *et al.*, 2008; Lee *et al.*, 2011). Estudios epidemiológicos demuestran que la fibromialgia afecta del 1-2% de la población general, principalmente mujeres (3.4% en las mujeres versus 0.5% en hombres) (Bellato *et al.*, 2012). Según Sumpton y Moulin (2008), la fibromialgia es más común en mujeres de 30 a 55 años, mientras que para Haviland *et al.* 2010, la prevalencia

estimada en mujeres incrementa dramáticamente cada año, siendo tan alta como 7% en mujeres de 60 a 79 años de edad.

La etiología y la patogénesis de la fibromialgia no son entendidas completamente. Varios factores han sido involucrados, tales como la disfunción del SNC y sistema nervioso autónomo, neurotransmisores, hormonas, sistema inmunológico, aspectos psicológicos y factores estresantes externos (Bellato *et al*, 2012). El dolor crónico generalizado es el síntoma distintivo de la fibromialgia. El dolor puede ser descrito como generalizado y agotador. Los pacientes refieren una sensación de magulladura, hormigueo, dolor profundo, agudo, punzante y ardiente, además poseen un umbral más bajo al dolor que las personas sanas. La alodinia y la hiperaiglesia son respuestas comunes en estos pacientes (Sumpton y Moelin, 2008). La sensibilización central es considerada el principal mecanismo involucrado y es definido por el incremento de la respuesta a la estimulación mediada por señales del SNC. La sensibilización central es la consecuencia de la actividad nerviosa espontánea, un campo receptivo ampliado y una respuesta aumentada al estímulo transmitido por las fibras aferentes primarias. Un importante fenómeno involucrado parece ser el "windup", el cual refleja la excitabilidad incrementada de las neuronas del cordón espinal después de un estímulo doloroso, estímulos subsecuentes de la misma intensidad son percibidos como más fuertes, esto ocurre en todas las personas, pero es excesivo en los pacientes con fibromialgia. Estos fenómenos son una expresión de la neuroplasticidad y son principalmente mediados por receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) localizados en la membrana post-sináptica en el ADME (Bellato *et al*, 2012).

Otro posible mecanismo involucrado en la fibromialgia son las vías descendentes inhibitorias del dolor (Bellato *et al*, 2012). Hay evidencias que las proyecciones descendentes serotoninérgicas y noradrenérgicas del tallo cerebral, que normalmente inhiben la transmisión nociceptiva a nivel del ADME, son deficientes en la fibromialgia (Sumpton y Moulin, 2008). Los pacientes con

fibromialgia tienen niveles reducidos de 5-HT y su precursor, L-triptófano, así como niveles reducidos en el fluido cerebroespinal del principal metabolito de la 5-HT, el ácido 5-hidroxiindolacético. Los niveles de 3-metoxi-4-hidroxifenetileno, principal metabolito de norepinefrina, son también más bajos en el fluido cerebroespinal de pacientes con fibromialgia comparado con los controles saludables (Lee *et al* , 2011). El análisis del fluido cerebroespinal también ha demostrado que los niveles de la sustancia P y el NGF están por encima del valor normal en tres y cuatro veces, respectivamente (Sumpton y Moulin, 2008). Este desbalance neuroquímico probablemente contribuye al incremento en la percepción del dolor en la fibromialgia (Sumpton y Moulin, 2008). Por otra parte, el sistema de péptidos opioides endógenos parece estar hiperactivo, pero de alguna manera son incapaces para modular el dolor en estos pacientes. Esto podría explicar la eficacia reducida de los opioides en esta población (Lee *et al* , 2011).

2.2. Migraña

Es un trastorno neurológico que involucra episodios de dolor de cabeza que son frecuentemente palpitantes, unilaterales y severos. De acuerdo a la Sociedad Internacional de la Cefalea, los ataques suelen durar de 4 a 72 horas y son frecuentemente acompañados por náuseas, vómitos o sensibilidad a la luz, sonido o movimiento. Aproximadamente un tercio de los pacientes con migraña tienen ataques que son precedidos o acompañados por un aura, caracterizada por síntomas neurológicos focales transitorios que son frecuentemente visuales, pero también involucran alteraciones en el funcionamiento sensorial, motor y del habla (Bond *et al* , 2011). La migraña es el más prevalente y probablemente el más costoso de los trastornos neurológicos, presumiblemente afecta al 11 % de la población mundial (Stovner *et al* , 2009), principalmente mujeres (Golman y Ausiello, 2009). La migraña típicamente inicia en la pubertad,

pero tiene mayor impacto en personas de 25 a 45 años de edad (Gasparini *et al* , 2013) A nivel mundial, la migraña es más prevalente en América y Europa, y menos prevalente en África y Asia (Bond *et al* , 2011) En los Estados Unidos, la cefalea migrañosa afecta aproximadamente 23 millones de personas y 11 millones experimentan una significativa incapacidad relacionada a la cefalea (Koda-Kimble *et al* , 2009)

En la patología de la migraña es probable que intervengan factores neuronales y vasculares (Sándor y Schoenen, 2002) En el ataque migrañoso parece haber una gradual sensibilización de neuronas a diferentes niveles (Stovner *et al* , 2009) Las estructuras neuronales implicadas son la corteza cerebral, el tallo cerebral y componentes tanto periféricos (alrededor de los vasos y meninges) como centrales del sistema trigeminovascular (Sándor y Schoenen, 2002) Existe una compleja inervación de la vasculatura cefálica constituida por vasos sanguíneos extracerebrales (vasos meníngeos) que encuentran su origen en el ganglio cervical superior (inervación simpática), en el ganglio esfenopalatino y ótico (inervación parasimpática) y también en el ganglio del trigémino (inervación sensorial) (Panconesi *et al* , 2009) El sistema trigeminovascular consiste en el nervio trigémino y fibras nerviosas, las cuales inervan una red de vasos sanguíneos meníngeos extra e intracraneal, el tallo cerebral y la fosa posterior de las raíces cervicales altas dorsales Se piensa que este sistema juega un papel integral en la regulación del tono vascular y en la transmisión de las señales de dolor La activación de este sistema durante la fase de dolor migrañoso inicia una cascada de actividad química desde las terminaciones nerviosas trigéminosensoriales Los mediadores químicos involucrados en la patogénesis de la migraña, incluyen la sustancia P, CGRP, neurocinina A, NO y péptido activador de la adenilatociclasa de la pituitaria Estos mediadores son almacenados en los nervios sensoriales, y una vez liberados, conducen a la inflamación y dilatación de los vasos sanguíneos agravando el dolor (Gasparini *et al* , 2013)

2.3. Dolor oncológico

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), en los últimos años, el cáncer se ha definido como un problema mundial de salud pública, ya que de los 9 millones de casos nuevos diagnosticados cada año, por lo menos el 80% se reconoce en etapas incurables al momento del diagnóstico y si la tendencia actual continúa se estima que para el año 2020 cerca de un millón de personas en Latinoamérica necesitarán cuidados paliativos. El objetivo primordial durante las etapas iniciales del cáncer es lograr la cura o remisión de la enfermedad, pero cuando la cura no es posible se considera válido un cambio de objetivo a fin de alcanzar un periodo terminal y un deceso confortable y tranquilo (Infante, 2004). El dolor es un síntoma muy frecuente en pacientes oncológicos, apareciendo hasta en el 90% de los pacientes con un cáncer terminal (Khosravi *et al* , 2007). Se calcula que el 25% de todos los pacientes con cáncer en el mundo mueren sin recibir tratamiento apropiado para el dolor (Infante, 2004). Khosravi *et al* (2007) han descrito que las principales causas del dolor oncológico son:

- a. Invasión tumoral de estructuras adyacentes (70%) como puede ser la invasión de estructuras óseas, elementos vasculares y nerviosos, obstrucción intestinal o la infiltración de vísceras huecas
- b. Procedimiento diagnóstico y terapéuticos (20%) entre los que cabe mencionar las intervenciones quirúrgicas, los efectos secundarios propios de la quimioterapia (mucositis gastrointestinal y bucofaríngea, neurotoxicidad) y/o de la radioterapia (enteritis, cistitis y osteonecrosis rádica)
- c. Síndromes inducidos por la neoplasia (<10%) como son los síndromes paraneoplásicos
- d. Otras causas extraoncológicas como la artrosis, osteoporosis, cardiopatía isquémica, infarto de miocardio, entre otras

A pesar del extenso arsenal de fármacos analgésicos, el tratamiento paliativo en lo referente al dolor en oncología no deja de ser un reto para los especialistas, dado que la eficacia analgésica se logra, en la mayoría de los casos, acompañada de riesgos significativos para los pacientes

V. Plantas panameñas y propiedades analgésicas y antiinflamatorias

Las plantas han sido utilizadas por la humanidad durante milenios, como una de las principales fuentes de agentes terapéuticos (Kinghorn *et al* , 2011) Según la OMS, las plantas medicinales son utilizadas por más del 80% de la población mundial en los países en desarrollo para satisfacer sus necesidades de atención primaria (Smith-Hall *et al* , 2012, Akhtar *et al* , 2013) Inicialmente estos remedios fueron empleados en su forma cruda tales como tinturas, infusiones, emplastos, polvos y otras formulaciones herbarias El descubrimiento de medicamentos derivados de plantas condujo al aislamiento temprano de principios activos, tales como la cocaína, morfina, codeína, digitoxina y quinina, de los cuales algunos son utilizados en la práctica clínica (Balunas y Kinghorn, 2005) Se ha estimado que el 25% de los medicamentos modernos son derivados de plantas medicinales, de las cuales la mayoría son derivados de plantas florales (Tettey-Larbi *et al* , 2013)

Panamá es uno de los 25 países más ricos del planeta en cuanto a biodiversidad se refiere La riqueza de las plantas con flores y la biodiversidad de Panamá se encuentran en el cuarto lugar de América del Norte y Central (Gupta, 2004) Las características geográficas del Istmo de Panamá son responsables de la gran diversidad de flora y fauna Esta diversidad promueve el uso de plantas en la medicina tradicional por los grupos amerindios y la población rural, los cuales tienen limitado acceso a los medicamentos modernos Se estima que en nuestro país, existen 9893 especies de plantas vasculares, de las cuales el 1327 (13 4%) son endémicas Hay también una gran cantidad de especies no vasculares, pero no se han investigado completamente Panamá tiene más de 687 especies de helechos y cerca de 1000 especies de orquídeas, de las cuales el 50%

son endémicas (Caballero-George y Gupta, 2011) Las epífitas, lianas y enredaderas son unos de los principales componentes del bosque tropical panameño (Gupta, 2004, Caballero-George y Gupta, 2011) El número de especies por 10,000 km² es mucho mayor que en los países más grandes como la India, China y los Estados Unidos (Gupta, 2013) Se han reportado continuamente evidencias del potencial biomédico de las plantas usadas en la medicina tradicional panameña, las cuales han demostrado tener una amplia variedad de actividades farmacológicas entre las que podemos mencionar propiedades antineoplásicas, antimaláricas, antileishmaniásicas, antimicrobianas, antioxidantes, antivirales, larvicidas, inmunosupresoras, inhibidoras de la colinesterasa y actividad antihipertensiva (Caballero-George y Gupta, 2011)

En nuestro país, el Centro de Investigaciones Farmacognósticas de la Flora Panameña (CIFLORPAN) ha realizado inventarios etnofarmacológicos en las etnias Guna Yala, Ngäbe-Buglé, Emberá Wounan y Teribe o Naso (Cuadro V), identificándose más de 450 plantas que se utilizan en la medicina tradicional Producto de investigaciones científicas se ha podido demostrar que existe una correlación entre los usos tradicionales de algunas plantas panameñas y las propiedades farmacológicas, lo que evidencia que estos usos etnofarmacológicos pueden tener cierta validez científica (Gupta, 2014) Durante las últimas cuatro décadas, un total de 390 compuestos fueron aislados a partir de 86 plantas, de las cuales 160 son nuevos compuestos (Gupta, 2013)

Cuadro V. Inventario de plantas medicinales de tres grupos étnicos de Panamá: Guna Yala, Ngäbe-Buglé y Teribe

Familia	Especie	Uso Etnobotánicos	Parte de la planta; preparación	Grupo Amerindio
Acanthaceae	<i>Justicia pectoralis</i> Jacq.	Dolor	Tallo; infusión	Ngäbe-Buglé
	<i>Odontonema tubiforme</i> (Bertol.) Kuntze	Inflamación	Hojas; decocción	Ngäbe-Buglé
	<i>Ruellia cf. metallica</i> Leonard	Dolor corporal	Tallo; decocción	Teribe
Annonaceae	<i>Annona reticulata</i> L.	Inflamación	Hojas; cataplasma	Teribe
Araceae	<i>Anthurium pentaphyllum</i> (Aubl.) G. Don.	Dolor e Inflamación de músculo y articulaciones	Toda la planta; decocción	Guna Yala
	<i>Diffenbachia aurantiaca</i> Engl.	Dolor	Toda la planta; decocción	Guna Yala
	<i>Dracontium dressleri</i> Croat.	Dolor muscular	Hojas y raíces; no especificada	Guna Yala
	<i>Philodendron radiatum</i> Schott	Dolor	Raíz; cataplasma	Teribe
	<i>Xanthosoma</i> sp.	Inflamación y fuerte dolor muscular y óseo	Inflorescencia; decocción	Guna Yala
Aristolochiaceae	<i>Aristolochia tonduzii</i> O. C. Schmidt	Dolor e inflamación	Tallo; decocción	Teribe
Asteraceae	<i>Rolandra fruticosa</i> (L.) Kuntze	Dolor muscular	Toda la planta; decocción	Guna Yala
Bignoniaceae	<i>Arrabidaea verrucosa</i> (Standl.) A. Gentry	Dolor muscular	Toda la planta; infusión	Guna Yala
	<i>Callichlamys latifolia</i> (L.C. Rich) K. Schum.	Dolor muscular	Tallo; no especificado	Ngäbe-Buglé
Blechnaceae	<i>Salpichlaena volubilis</i> (Kaulf.) J. Sm.	Dolor de muela	Enredadera; decocción	Teribe
Cactaceae	<i>Epiphyllum phyllanthus</i> (L.) Haw.	Dolor de cuerpo	Raíz; infusión	Ngäbe-Buglé
	<i>Pereskia bleo</i> (HBK) DC	Dolor muscular y estomacal	Hojas; decocción	Guna Yala
Campanulaceae	<i>Centropogon coccineus</i> (Hook.) Regel ex B. D. jacks	Artritis	Tallo; decocción	Teribe
Caryophyllaceae	<i>Drymaria cordata</i>	Cefalea y	Tallo y Hojas;	Teribe

Familia	Especie	Uso Etnobotánicos	Parte de la planta; preparación	Grupo Amerindio
	(L.) Willd Ex Schult.	dolor de estómago	decocción	
Clusiaceae	<i>Symphonia globulifera</i> L f	Dolor de cuerpo	Hojas, cataplasma	Teribe
Commelinaceae	<i>Dichonsandra hexandra</i> (Aubl) Standl	Dolor de cuerpo	Tubérculo, decocción	Teribe
	<i>Tripogandra serrulata</i> (Vahl) Handlos	Inflamación	Toda la planta, decocción	Teribe
Cucurbitaceae	<i>Gurania makoyana</i> (Lem) Cogn	Inflamación	Hojas, decocción	Tenbe
Cyatheaceae	<i>Zamia pseudoparasitica</i> Yates	Dolor muscular	Tallo, aplicación directa	Guna Yala
Cyadaceae	<i>Zamia sp</i>	Cólico	Tallo, decocción	Ngäbe-Buglé
Dilleniaceae	<i>Davill Kunthii</i> St Hil	Cólico en niños	Ramas y frutos, infusión	Guna Yala
	<i>Tetracera volubilis</i> L.	Dolor de cuerpo	Tallo y hojas, decocción	Teribe
Fabaceae	<i>Bauhinia reflexa</i> Schery	Cefalea	Tallo y hojas, decocción	Teribe
	<i>Mimosa pudica</i> L.	Artritis	Tallo, infusión	Ngäbe-Buglé
	<i>Senna fruticosa</i> (Mill) H S Irwin & Barneby	Dolor de cuerpo	Tallo y hojas, decocción	Teribe
Gesneriaceae	<i>Chrysothemis fridrichsthaliana</i> (Hanst.) H E.	Dolor muscular e inflamación de las articulaciones	Toda la planta, infusión	Guna Yala
	<i>Drymonia multiflora</i> (Oerst.ex Hanst.) Wiehler	Inflamación	Toda la planta, decocción	Teribe
	<i>Drymonia serrulata</i> (Jacq.) Mart	Cefaleas	Tallo, jugo	Teribe
Loganiaceae	<i>Spigelia humboldtiana</i> Cham & Schlecht.	Dolor, inflamación y cefalea	Toda la planta, decocción	Teribe
Malpighiaceae	<i>Banisteriopsis muncata</i> (Cav) Cuatr	Cefalea	Tallo, infusión	Ngäbe-Buglé
	<i>Heteroptesis</i>	Cefalea	Tallo, decocción	Ngäbe-

Familia	Especie	Uso Etnobotánicos	Parte de la planta; preparación	Grupo Amerindio
	<i>obovata</i> (Small) Cuatr et Croat			Buglé
Malvaceae	<i>Sida rhombifolia</i> L.	Inflamación	Toda la planta, decocción	Teribe
Marantaceae	<i>Calathea warscewiczii</i> (Mathieu) Koernicke	Inflamación	Hojas, cataplasma	Teribe
Moraceae	<i>Cecropia peltata</i> L.	Cefalea	Inflorescencia, decocción	Ngäbe-Buglé
Palmae	<i>Cocos nucifera</i> L.	Dolor de espalda	Raíz, decocción	Teribe
Passifloraceae	<i>Pasiflora costancensis</i> Killip	Dolor	Tallo, decocción	Teribe
	<i>Pasiflora quadrangularis</i> L.	Inflamación	Tallo, decocción	Ngäbe-Buglé
Piperaceae	<i>Peperomia pellucida</i> (L.) Kunth	Inflamación	Toda la planta, decocción	Teribe
	<i>Piper erubescens</i> Trel	Cefalea	Hojas, decocción	Teribe
	<i>Piper hispidum</i> Sw	Dolor muscular	Hojas, decocción	Guna Yala
	<i>Piper multiplinervium</i> C DC	Dolor de estómago y dolor de cuerpo	Hojas; infusión	Guna Yala
Polygalaceae	<i>Secundaca diversifolia</i> (L.) S F Blake	Dolor de muela	Hojas, decocción	Teribe
Rubiaceae	<i>Borreria lavis</i> (Lam) Grises	Dolor muscular y óseo, inflamación	Toda la planta, decocción	Guna Yala
	<i>Hoffmannia vesiculifera</i> Standl	Cefalea, dolor de cuerpo	Tallo y raíz, decocción	Ngäbe-Buglé
	<i>Manettia reclinata</i> L. Mant	Analgesia Renal	Tallo, decocción	Ngäbe-Buglé
Selaginellaceae	<i>Selaginella</i> sp	Dolor muscular	Hojas, Ina Kuamakalet	Guna Yala
Solanaceae	<i>Lycianthes amatitlanensis</i> (J M Coult. & Donn Sm) Bitter	Cefalea	Tallo y Hojas, no especificado	Teribe

Familia	Especie	Uso Etnobotánicos	Parte de la planta; preparación	Grupo Amerindio
	<i>Solanun lancaefolium</i> Jacq.	Dolor muscular	Toda la planta; decocción	Guna Yala
	<i>Urera caracasana</i> (Jacq.) Griseb	Dolor de pies	Hojas; aplicación directa	Teribe
	<i>Urera laciniata</i> (Goud.) Wedd.	Dolor corporal	Hojas; no especificado	Guna Yala
Verbenaceae	<i>Stachytarpheta jamaicensis</i> (L.) Vahl	Dolor de cuello y dolor muscular.	Hojas; decocción	Teribe
Vittariaceae	<i>Vittaria lineate</i> (L.) Sw	Cefalea	Hojas; decocción	Ngäbe-Buglé
Zingiberaceae	<i>Costus ruber</i> Griseb	Para calmar el dolor después del parto	Tallo; infusión	Ngäbe-Buglé
	<i>Costus villosissimus</i> Jacq	Para calmar el dolor después del parto	Tallo; infusión	Ngäbe-Buglé
	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	Dolor de muelas	Rizoma; decocción	Teribes

Tomado de Gupta. 2013.

Dentro de las investigaciones llevadas a cabo por el CIFLORPAN en los últimos años, destaca el estudio de especies pertenecientes a la familia Fabaceae, con la finalidad de realizar un tamizado de los extractos metanólicos para determinar su actividad antiproliferativa en líneas celulares de cáncer de mama (MCF-7) y próstata (22Rv1), considerando las diversas propiedades reportadas para esta familia. Los resultados de este estudio indican que, las plantas *Macroptilium lathyroide*, *Ormosia coccinea*, *Diplotropis purpurea* y *Albizia adinocephala*, fueron las que mostraron capacidad antiestrogénica; mientras que *Pithecellobium dulce*, *Machaerium sp.*, *Ascomium panamense*, *Macrolobium pittieri* y *Fissicalyx fendleri*, presentaron actividad inhibitoria de receptores androgénicos y nula actividad antiestrogénica (datos no publicados).

JUSTIFICACIÓN

El dolor y la inflamación son algunas de las manifestaciones más comunes que afectan a millones de personas en todo el mundo. Estas enfermedades tienen un fuerte impacto negativo sobre el estado emocional y los aspectos económicos, afectando la calidad de vida de los pacientes. A pesar de los avances tecnológicos y de contar con una gran variedad de medicamentos analgésicos y antiinflamatorios, se observa que ni el dolor agudo, ni el dolor crónico, suelen recibir un tratamiento adecuado. Por tanto, es evidente que el desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias crónicas y el dolor son una prioridad médica importante (Ossipov, 2012).

Actualmente, tanto las enfermedades inflamatorias como el dolor son tratados con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los cuales ejercen su efecto por inhibición del metabolismo del AA. Pero su uso crónico, se ha asociado con varias reacciones adversas graves, tales como sangrado gastrointestinal, úlceras pépticas y morbilidad renal. Esto explica la necesidad de desarrollar nuevos compuestos con el mínimo de reacciones adversas.

Las plantas representan un extraordinario reservorio de nuevas moléculas (Gupta, 2004). Según la OMS, las plantas medicinales son utilizadas por más del 80% de la población mundial en los países en desarrollo para satisfacer sus necesidades de atención primaria (Smith-Hall *et al* , 2012, Akhtar *et al* , 2013). Se ha estimado que el 25% de los medicamentos modernos son derivados de plantas medicinales, de las cuales la mayoría son derivados de plantas florales (Tettey-Larbi *et al* , 2013). Panamá es uno de los 25 países más ricos del planeta en cuanto a biodiversidad se refiere y se estima que existen 9893 especies de plantas vasculares, de las cuales el 1327 (13.4%) son endémicas. Las plantas usadas en la medicina tradicional panameña, han demostrado tener una amplia variedad de actividades farmacológicas entre las que podemos mencionar propiedades antineoplásicas, antimaláricas, antileishmaniasis, antimicrobianas, antioxidantes, antivirales,

larvicidas, inmunosupresoras, inhibidoras de la colinesterasa y actividad antihipertensiva (Caballero-George y Gupta, 2011)

Las plantas del estudio (*Ormosia coccinea* y *Macrolobium pittieri*) pertenecen a la familia de las Leguminosae (Fabaceae), las cuales han mostrado poseer actividad antiestrogénica e inhibitoria de receptores androgénicos, respectivamente (datos no publicados)

Considerando que la familia Leguminosae es ampliamente reconocida en el mundo por sus propiedades antioxidantes, antibacterianas, antiproliferativas (Masoko *et al* , 2010), analgésicas (Shreedhara *et al* , 2009, Spindola *et al* , 2010, Da Silveira *et al* , 2010), antiinflamatorias (Shreedhara *et al* , 2009, Zhou *et al* , 2009), antifúngicas (Arabi y Sardari, 2010), anticonvulsivantes (Sayyah *et al* , 2011), antidiabéticas, antimaláricas, antiasmáticas, laxantes, antihiperlipidémicas, hepatoprotectoras (Bhadoriya *et al* , 2011), antileishmaniásicas (Campos *et al* , 2008), larvicidas y ovicidas (Govindarajan *et al* , 2013) Por esta razón, sería interesante determinar si las dos plantas panameñas, *Ormosia coccinea* y *Macrolobium pittieri*, poseen actividad analgésica y antiinflamatoria a través de la validación farmacológica en modelos animales, como parte de la búsqueda de nuevos fármacos

OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar el perfil de actividad analgésica y antiinflamatoria de los extractos metanólicos del raquis de inflorescencia, foliolo y peciolo + raquis de inflorescencia de *Ormosia coccinea* (Aubl) Jacks y de las hojas de *Macrolobium pittieri* (Rose) Schery

Objetivos específicos

- 1 Evaluar la actividad analgésica de extractos metanólicos de *Ormosia coccinea* (Aubl) Jacks y *Macrolobium pittieri* (Rose) Schery, empleando modelos animales de nocicepción química
- 2 Evaluar la actividad analgésica de extractos metanólicos de *Ormosia coccinea* (Aubl) Jacks y *Macrolobium pittieri* (Rose) Schery, empleando modelos animales de nocicepción térmica
- 3 Evaluar la capacidad de los extractos metanólicos de *Ormosia coccinea* (Aubl) Jacks y *Macrolobium pittieri* (Rose) Schery para prevenir la inflamación inducida por λ -carragenina en ratas
- 4 Cuantificar la capacidad que poseen los extractos para curar la inflamación inducida por λ -carragenina en ratas
- 5 Valorar las implicaciones de mediadores específicos, serotonina e histamina, en los efectos antiinflamatorios presentados por los extractos

METODOLOGÍA

I. Obtección de los extractos

1. Recolección e identificación del material vegetal

Las plantas objeto del presente estudio fueron recolectadas por los licenciados Alex Espinosa y Carlos Guerra, en diferentes áreas del país tal como lo describe el Cuadro VI. La identificación taxonómica definitiva fue establecida por el licenciado Alex Espinosa y las muestras voucher reposan en el Herbario de la Universidad de Panamá.

Cuadro VI. Datos de recolección de *Ormosia coccinea* y *Macrolobium pittieri*

Nombre de la planta	Nombre vernáculo	Parte	Lugar de Recolección	Fechas de Recolección	N° Voucher
<i>Ormosia coccinea</i>	Pernillo, Peronil, Palo de collar	Foliolos	Parque Nacional Coiba, Campamento La Aguja, Veraguas	4 de septiembre de 1995	2203 Ext Oc-f
		Raquis de inflorescencia	Parque Nacional Coiba, Campamento La Aguja, Veraguas	4 de septiembre de 1995	2203 Ext Oc-r
		Pecíolo y raquis	La Primavera, Villalobos, Pedregal	5 de junio de 2001	5191 Ext Oc-p
<i>Macrolobium pittieri</i>	No se ha descrito	Hoja	Guanche, Colón	11 de septiembre de 1996	4752 Ext Mp-h

2. Procesamiento del material vegetal y extracción

Los extractos fueron proporcionados por el CIFLORPAN. Las diferentes plantas colectadas fueron secadas a temperatura ambiente y las partes seleccionadas fueron pulverizadas en un molino Thomas Wiley con malla de 2 mm. El material vegetal procesado fue almacenado hasta su preparación.

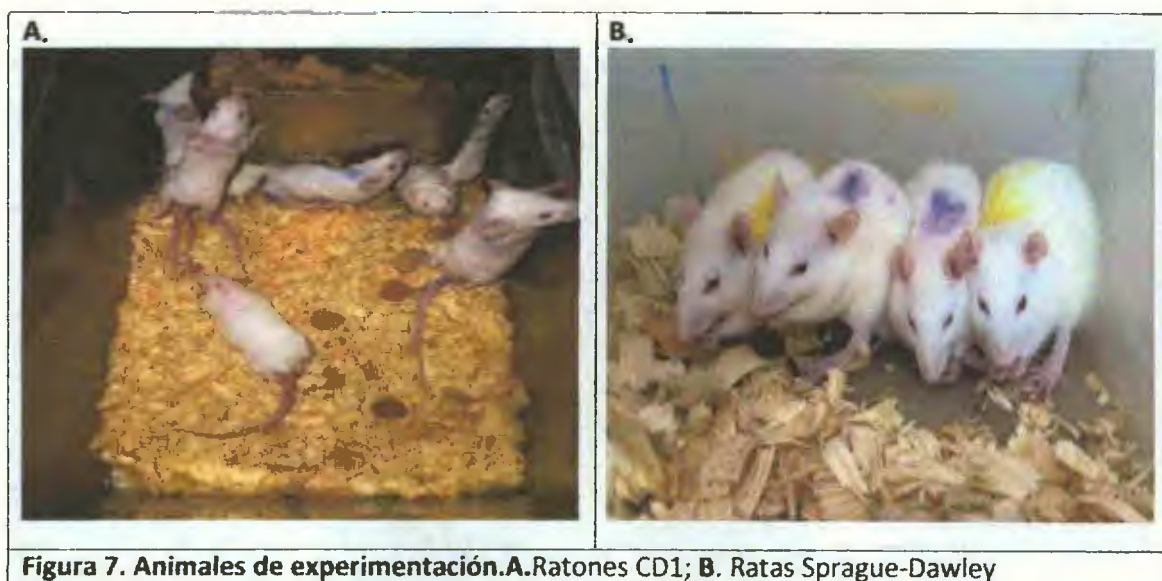
Los extractos fueron obtenidos utilizando entre 50 a 100 gramos del material vegetal previamente almacenado, que posteriormente fue sometido a maceración durante 24 horas con 400 a 600 mL de metanol. Transcurrido el periodo de maceración, el material fue filtrado y evaporado bajo presión reducida, manteniendo el sistema a temperatura inferior a 40 °C (Buchi 430, Suiza). Culminado este paso, el material fue liofilizado, envasado, pesado, rotulado y almacenado en condiciones establecidas hasta su utilización en los bioensayos.

II. Estudios experimentales

1. Animales

Ratones CD1 machos (18-25g) y ratas Sprague-Dawley machos (150-200g), provenientes del Bioterio de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad de Panamá, fueron empleados para el desarrollo experimental del presente trabajo (Figura 7).

Los animales fueron alojados en el laboratorio de ensayos biológicos cinco días previos al experimento, bajo condiciones apropiadas, determinada por ciclos de luz-oscuridad de 12 horas y temperatura de 22°C. Durante el periodo de aclimatación recibieron agua y alimento *ad libitum*, hasta 12 horas antes del ensayo.



Todos los procedimientos experimentales descritos en esta investigación se realizaron siguiendo las instrucciones incluidas en "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals", descritas por Institute of Laboratory Animal Resources (ILAR) of the National Research Council (Garber *et al* , 2011) para el manejo ético de los reactivos biológicos

2. Materiales y métodos

Plato caliente Socrel modelo-DS37	Balanza para animales Hanson [®]
Plato caliente Thermolyne Nuova II [®] modelo SP18425	Crónometro Weston [®] modelo JS-316
Pletismómetro digital Panlab Harvard Apparatus [®] modelo LE 7500	Corrales de observación
Campana anestésica	Microjeringuilla Hamilton [®] de 100 µL
Micropipetas de 1000 µL	Cánulas de administración oral para ratas y ratones
Balanza analítica Mettler Toledo [®] modelo ms204s/01	Agujas calibre 30 G X 1½"
	Vasos químicos de 100 y 2000 mL
	Jeringuillas de 1 mL

3. Reactivos

Ácido acético glacial Sigma®, formalina 37% Sigma®, ácido acetilsalicílico Sigma®, tramadol Sigma®, Indometacina Sigma®, clproheptadina Sigma®, loratadina Sigma®, carboximetilcelulosa Sigma®, λ-carragenina Sigma®, histamina Sigma®, serotonina Sigma®, solución salina 0.9%, sevoflurano Abbott®

4. Procedimientos generales

Datos obtenidos en ensayos previos demostraron que los diferentes extractos utilizados en el presente estudio son seguros a dosis de 1000 mg/Kg. Basándonos en estos resultados, en todos los protocolos experimentales descritos para valorar la nocicepción empleamos dosis de 500 mg/kg de cada uno de los extractos (Ext Mp-h, Ext Oc-f, Ext Oc-r y Ext Oc-p), ya que para ensayos más específicos se sugiere la utilización de dosis inferiores a las empleadas en el tamizado inicial. Para la administración oral de los extractos, estos fueron suspendidos en carboximetilcelulosa al 2% (CMC 2%) y en todos los protocolos mantuvimos un grupo control que recibió el vehículo mencionado (20 mg/Kg). Adicionalmente, se establecieron grupos controles positivos, en el que los animales recibieron el fármaco patrón establecido para cada ensayo (ácido acetilsalicílico (AAS), 200 mg/Kg y tramadol, 20 mg/Kg).

En los modelos de inflamación se mantuvieron los grupos que recibieron 500 mg/kg de los extractos previamente descritos y el control con CMC, en tanto que otro grupo recibió indometacina (10 mg/Kg) como control positivo en el ensayo de edema plantar inducido por λ -carragenina. En los ensayos donde el agente utilizado para inducir el edema plantar era, serotonina o histamina, se emplearon como controles positivos ciproheptadina (10 mg/kg) y loratadina (10 mg/kg), respectivamente.

En todos los ensayos realizados empleamos grupos de 7 animales para cada tratamiento, y los mismos fueron administrados por vía oral empleando una cánula oral, a excepción de tramadol, el cual fue administrado subcutáneamente (Figura 8).



Figura 8. Procedimientos Generales. A. Tratamientos; B. Administración oral de los tratamientos

5. Procedimientos experimentales

5.1. Actividad analgésica

5.1.1. Modelo de contorsiones abdominales inducido por ácido acético

El método usado en este ensayo fue una ligera modificación del descrito por Koster *et al* (1959). Empleamos ratones CD1 machos (18-25 g), a los cuales se les administraron los tratamientos antes descritos para los modelos de nocicepción. Después de 30 minutos de haber recibido el tratamiento correspondiente, se les administró ácido acético 1% (10mL/Kg) por vía intraperitoneal. Tras la administración del estímulo algésico, los animales fueron colocados bajo un vaso químico de 2 L que permitía el conteo del número de contorsiones realizadas por cada ratón, durante un periodo de observación de 30 minutos. El registro de las contorsiones se inició 5 minutos después de la administración del ácido acético. Las contorsiones se manifestaron como contracciones abdominales seguidas de torsión del tronco y extensión de los miembros posteriores en respuesta a la irritación producida por este agente algésico (Figura 9).



Figura 9. Modelo de contorsiones abdominales. A. Administración intraperitoneal de ácido acético al 1%; B. Contracción abdominal; C. y D. Torsión del tronco y extensión de los miembros posteriores

El porcentaje de analgesia se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Analgesia} = \frac{X_{CMC} - X_{Tx}}{X_{CMC}} \times 100$$

X_{CMC} : promedio del número de contorsiones registradas en el grupo control que recibió CMC al 2%.

X_{Tx} : promedio del número de contorsiones registradas en los grupos de tratamiento (Extracto o AAS).

5.1.2. Modelo de dolor inducido por formalina

Para confirmar la actividad antinociceptiva de los extractos empleamos el método de inducción del dolor inducido por formalina en ratones, y que fuera descrito por Hunskaar y Hole (1987). En este ensayo se administraron los diferentes tratamientos y transcurridos 30 minutos se induce el estímulo algésico, que consistió en la administración de 20 μ L de formalina al 1.4% en la aponeurosis subplantar trasera izquierda. Inmediatamente, los animales fueron colocados en un corral de observación y, empleando un cronómetro (Weston® modelo JS-316), se registró la duración de las lamidas o mordidas que realizaba el animal en el área de aplicación (Figura 10). Estas determinaciones fueron diferenciadas en dos periodos de observación. El primero realizado durante los primeros 5 minutos después de la administración del estímulo algésico (fase temprana), y el segundo de 15 a 30 minutos posterior a la administración de formalina (fase tardía). Estas fases representan el dolor neurogénico e inflamatorio, respectivamente.



El porcentaje de analgesia para cada tratamiento se determinó en los diferentes periodos de observación (0-5 min y 15-30 min) a partir de la siguiente fórmula

$$\% \text{ Analgesia} = \frac{X_{CMC} - X_{Tx}}{X_{CMC}} \times 100$$

X_{CMC} Promedio de lamidas o mordidas registradas en el grupo control que recibió CMC al 2%

X_{Tx} Promedio de lamidas o mordidas registradas en los grupos de tratamientos (Extracto, AAS o tramadol)

5.1.3. Modelo de plato caliente

Habiendo realizado modificaciones menores al modelo de plato caliente descrito por Lanhers *et al* (1991), realizamos los ensayos para valorar la actividad analgésica de los extractos, que en este modelo se basa en medir la nocicepción tras la aplicación de un estímulo térmico

El día del ensayo se lleva a cabo un proceso de selección en el que los ratones CD1 machos fueron colocados de manera individual sobre un plato Socrel (modelo DS-37), manteniendo una temperatura constante de $55 \pm 0.2^{\circ}\text{C}$. Durante el proceso de selección, así como en las observaciones posteriores, la respuesta ante el estímulo térmico se determinó midiendo el tiempo que tardaba el animal en manifestar una respuesta indicativa de la percepción algésica, a saber salto con éxito, intento a salto o lamerse las patas anteriores (Figura 11). El tiempo de reacción para la preselección se determinó a intervalos de cero y diez minutos, donde el promedio de estos valores fue el tiempo inicial de reacción, descartando los animales cuyo tiempo de reacción fue de más de 20 segundos.



Figura 11. Modelo de plato caliente. A. Lamidas; B. Salto con éxito

Una hora después de haber sido preseleccionados, los animales fueron divididos en los diferentes grupos de tratamiento. Transcurridos treinta minutos de la administración de los extractos o de los patrones, los animales fueron sometidos nuevamente al estímulo algésico para determinar el tiempo de reacción, y esta determinación se repitió a los 60 y 120 minutos después de haber recibido el tratamiento. El porcentaje del efecto máximo posible (%EMP) en el modelo de plato caliente se determinó en los diferentes tiempos a través de la siguiente fórmula:

$$\% \text{ EMP} = \frac{X_{Tx(t)} - X_{Tx0}}{t_{Rmax} - X_{Tx(t)}} \times 100$$

X_{Tx0} : Promedio del tiempo de lamidas o saltos o intento de salto registrados a tiempo cero.

$X_{Tx(t)}$: Promedio del tiempo de lamidas o saltos o intento de salto registradas a los diferentes tiempos.

t_{Rmax} : tiempo máximo de reacción (20 segundos)

5.2. Actividad antiinflamatoria

5.2.1. Modelo de edema plantar inducido por λ -carragenina

5.2.1.1. Modelo preventivo

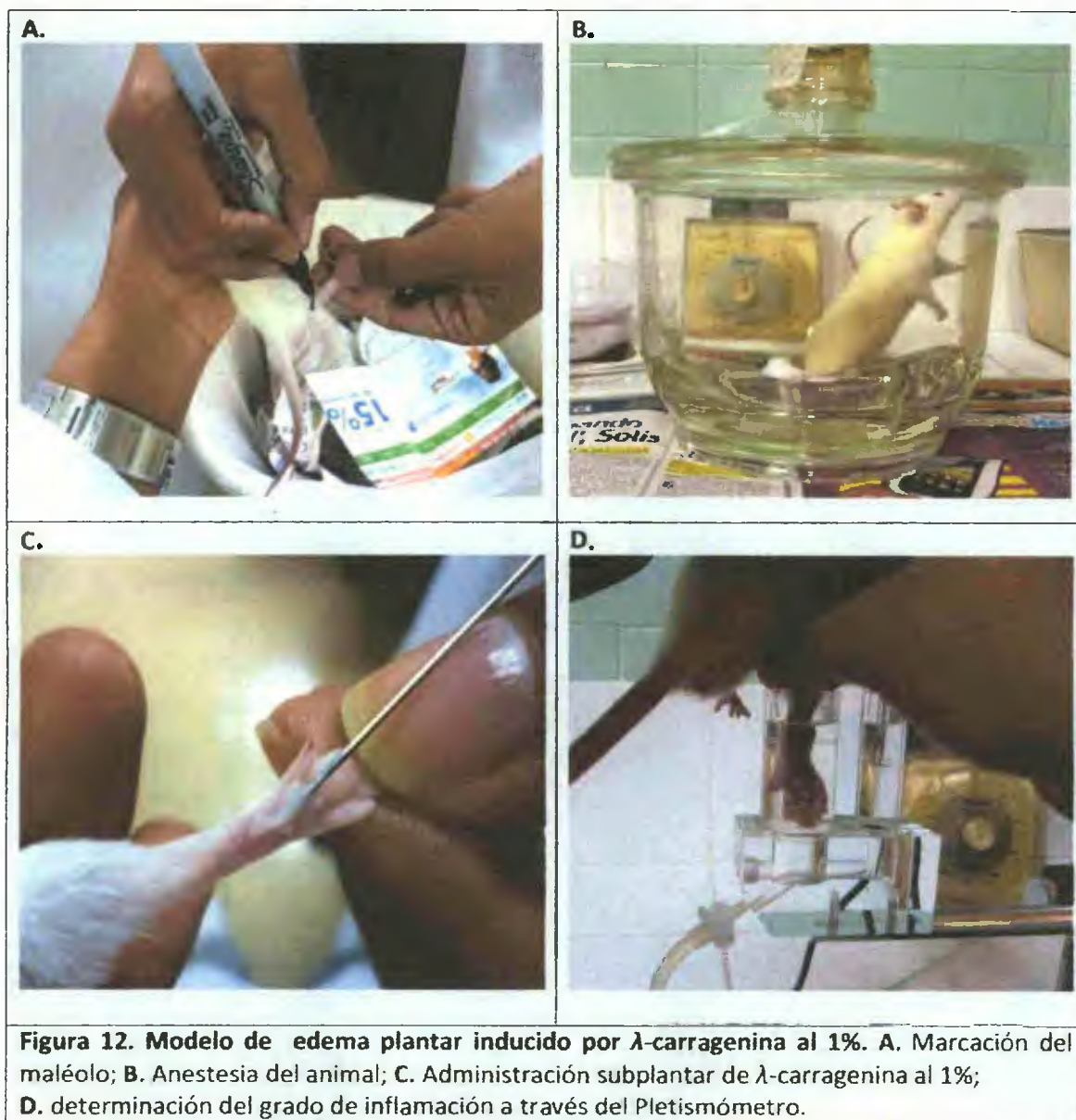
El modelo del edema plantar inducido por λ -carragenina fue originalmente descrito en 1962 por Winter *et al*. Habiendo realizado ligeras modificaciones al protocolo original, empleamos ratas Sprague-Dawley machos (150-200 g) para evaluar las propiedades antiinflamatorias de los extractos de *Ormosia coccinea* y *Macrolabium pitieri*. Para el desarrollo de este ensayo, marcamos el maléolo lateral de la pata trasera derecha de cada animal antes de introducirla, justo hasta la marca realizada, en el líquido contenido en el pocillo del pletismómetro digital (Panlab Harvard Apparatus modelo LE 7500). Anotada la lectura de desplazamiento de volumen para cada animal, procedíamos a la administración de los tratamientos. En este modelo el patrón positivo empleado fue indometacina (10 mg/kg). Transcurrida una hora de la administración de los tratamientos, bajo anestesia leve, inducida con sevofluorano, administramos 0.1 mL de λ -carragenina al 1% en la aponeurosis subplantar trasera derecha. Posteriormente, se determinó el volumen desplazado por la pata de cada animal a diferentes tiempos: 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 24 horas (Figura 12).

Empleamos la relación de volumen de desplazamiento de las ratas que recibieron los extractos, frente al valor obtenido al mismo tiempo en el grupo control CMC para obtener el porcentaje de efecto antiinflamatorio en cada uno de los grupos, según lo expresa la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Efecto antiinflamatorio} = \frac{X_{\text{CMC}}(t) - X_{\text{Tx}}(t)}{X_{\text{CMC}}(t)} \times 100$$

$X_{\text{Tx}}(t)$: Promedio del volumen desplazado con el tratamiento a un tiempo

$X_{\text{CMC}}(t)$: Promedio del volumen desplazado en el grupo de CMC a un tiempo determinado



5.2.1.2. Modelo curativo

Este ensayo es una modificación del modelo preventivo descrito por Winter *et al* (1962), en el que se varía el orden de administración de los tratamientos. En el modelo curativo, luego de haber determinado el volumen desplazado a tiempo cero, se administró λ -carragenina en la aponeurosis subplantar trasera derecha. Transcurrida una hora de la administración del agente inflamatorio, se

procedió a administrar cada uno de los tratamientos antes descritos. El volumen de desplazamiento para cada animal se obtuvo a los tiempos 4, 4.5, 5, 6 y 24 horas.

Para calcular el % de efecto antiinflamatorio empleamos la fórmula descrita en el modelo preventivo.

5.2.2. Modelo de edema plantar inducido por serotonina o histamina

Para este modelo se sigue la metodología descrita para el edema plantar inducido por λ -carragenina, pero en este caso es reemplazada por la administración de 0.1 mL serotonina o histamina al 0.5% en la aponeurosis subplantar (Singh *et al*, 1996). En este modelo se evaluó el posible efecto antiinflamatorio de los extractos, y como controles positivos se utilizó ciproheptadina (10 mg/Kg) o loratadina (10 mg/Kg) para el edema plantar por serotonina o histamina, respectivamente. El volumen desplazado fue determinado en diferentes tiempos: 0.5, 1 y 2 horas. El cálculo del porcentaje de efecto antiinflamatorio se determinó utilizando la fórmula descrita para el protocolo original con λ -carragenina.

6. Análisis y expresión estadística de los resultados

Los resultados son expresados como la media \pm error estándar ($n=7$). Para la comparación entre los diferentes grupos se aplicó un Análisis de varianza (ANOVA) de dos vías para gráficas lineales, seguidos por una prueba *t* de Student, donde los valores de $p < 0.05$ serán considerados como indicativos de significancia estadística. Para tales fines se utilizó el programa GraphPad Prism®.

5.01

RESULTADOS

I. Evaluación de la actividad analgésica

1. Modelo de contorsiones abdominales inducidas por ácido acético.

Los resultados obtenidos a partir de la evaluación del Ext Mp-h, utilizando el modelo de contorsiones abdominales, se resumen en el Cuadro VII y la Figura 13. En estas representaciones podemos observar que al compararse frente al grupo CMC (control negativo), no se obtuvieron cambios significativos en el número de contorsiones, lo que se traduce en ausencia de actividad antinociceptiva para este extracto que apenas presentó un 12.68% de analgesia.

En relación al resto de los extractos evaluados, pudimos observar que todos los extractos obtenidos a partir de la especie *Ormosia coccinea*, redujeron significativamente el número de contorsiones abdominales inducidas por la administración intraperitoneal de ácido acético, comparado con el grupo control tratado con CMC (Cuadro VII, Figura 13). El efecto protector algésico para Ext Oc-f y Ext Oc-p fue bajo, alcanzando una inhibición del 23.52% y 23.17%, respectivamente. En tanto que el Ext Oc-r produjo una reducción de la nocicepción valorada como un 61.98% de analgesia. Un dato relevante se obtiene al comparar el efecto analgésico de este último extracto frente al grupo que recibió ácido acetilsalicílico, en el cual se observó una inhibición de 56.73%, revelando una diferencia, aunque no significativa, con respecto al extracto.

La Figura 14 describe el comportamiento de los diferentes tratamientos cuando el número de contorsiones fue determinado en intervalos de 10 minutos, durante 30 minutos. En esta figura se puede observar claramente cómo desde el primer periodo ya se manifiestan diferencias significativas entre los controles AAS y CMC (14.56 y 31.18, respectivamente). En este mismo periodo sólo, el Ext Oc-r presenta un comportamiento similar al control positivo (9.4) y que se mantiene para el resto de las observaciones, lo que al final se traduce en el mayor efecto analgésico antes mencionado.

Cuadro VII. Porcentaje de actividad analgésica presentada por los Ext Mp-h, Ext Oc-f, Ext Oc-p y Ext Oc-r y AAS, en el modelo de contorsiones abdominales inducidas por ácido acético en ratones.

Tratamiento	Dosis (mg/kg)	Analgesia (%)
CMC	20	0
AAS	200	56.73***
Ext Mp-h	500	12.68
Ext Oc-f	500	23.52*
Ext Oc-p	500	23.17*
Ext Oc-r	500	61.98***

Los resultados son expresados como la media \pm el error estándar (n=7). * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ estadísticamente significativo comparado con el grupo control (t de student).

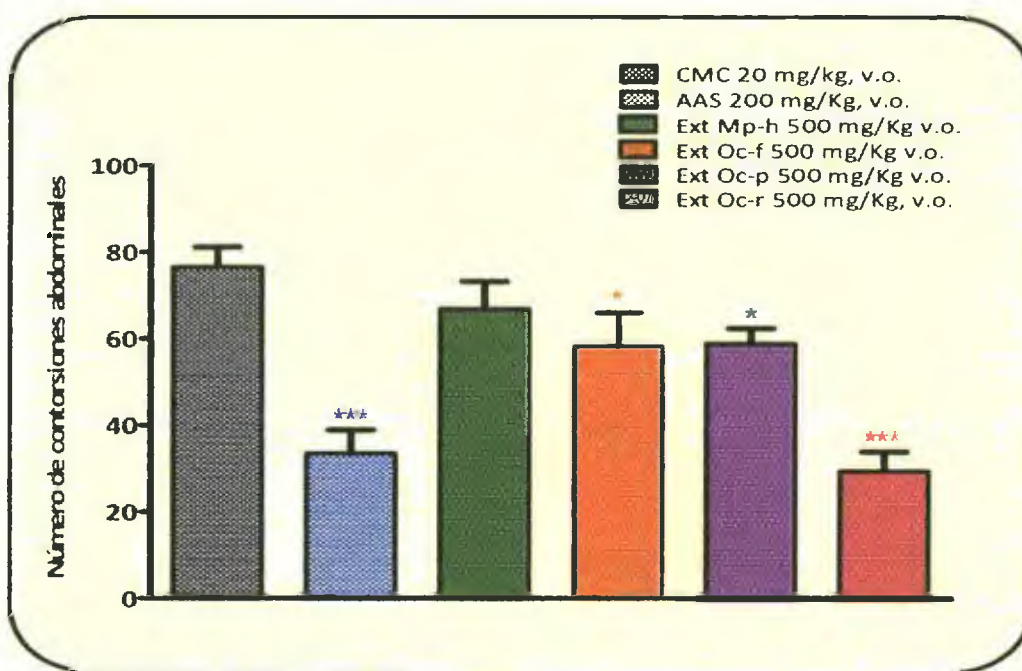


Figura 13. Número de contorsiones abdominales inducidas por ácido acético en ratones tras la administración de dosis oral aguda de Ext Mp-h, Ext Oc-f, Ext Oc-p, Ext Oc-r, AAS y CMC. Para cada tratamiento se representa la media \pm el error estándar (n=7). * $P < 0.05$, *** $P < 0.001$ comparado con el grupo control CMC.

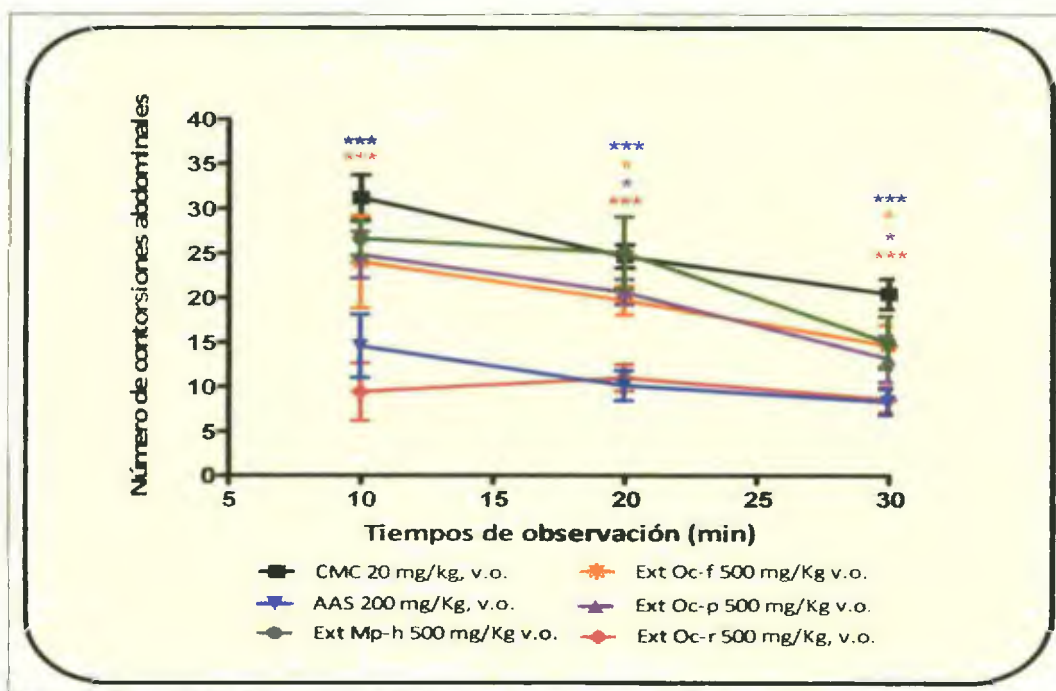


Figura 14. Número de contorsiones inducidas por ácido acético en ratones, observadas en los periodos de 10, 20 y 30 minutos tras la administración de dosis oral aguda de los diferentes tratamientos. Para cada tratamiento se representa la media \pm el error estándar ($n=7$). * $P<0.05$, *** $P<0.001$ comparado con el grupo control CMC.

2. Modelo de dolor inducido por formalina.

En este modelo se evaluó la capacidad que tenían los extractos y los fármacos controles (AAS y Tramadol), para suprimir la respuesta algésica inducida por la administración de formalina en ratones.

Las observaciones fueron realizadas en dos periodos catalogados como fase temprana y fase tardía, según fuera descrito en el capítulo de metodología. Los resultados de este ensayo se observan en el Cuadro VIII, donde se puede apreciar que en la fase temprana, de los controles positivos, sólo el agente opioide mostró una inhibición significativa del efecto, presentando un 62.85% de analgesia. En esta primera fase ninguno de los extractos modificó el parámetro empleado para la determinación de actividad analgésica, que según se pudo observar el % de

analgesia fue de 10.35, 4.46, 5.68 y -7.41 para Ext Mp-h, Ext Oc-f, Ext Oc-p y Ext Oc-r, respectivamente.

Tal cómo fue señalado en el capítulo de metodología, el % de analgesia fue calculado a partir de los tiempos de mordida y/o lamidas que presentaban los grupos tratados con respecto al grupo control CMC. La Figura 15 representa el valor del parámetro algésico observado en cada uno de los grupos que recibieron los extractos ensayados, destacando los efectos observados en la fase tardía, que corresponde entre los 15 y 30 minutos después de la aplicación del estímulo algésico.

En esta fase, tanto AAS como tramadol mostraron una reducción del tiempo de lamidas y/o mordidas (1.09 ± 0.28 y 1.64 ± 1.54 , respectivamente), comparados con el grupo control (72.38 ± 5.58). No se observaron diferencias entre los resultados obtenidos en los controles positivos con respecto a los obtenidos en los grupos Ext Oc-p y Ext Oc-r (0.27 ± 0.17 y 5.75 ± 4.16 , respectivamente). Estos datos a su vez representan un % de inhibición del dolor equivalente al 99.63% para el Ext Oc-p y del 92.06% para el Ext Oc-r. En esta fase tardía, al igual que se observó en la temprana, los extractos Ext Mp-h y Ext Oc-f no previnieron la algesia inducida por la administración de formalina (Figura 15).

Cuadro VIII. Efecto de los Ext Mp-h, Ext Oc-f, Ext Oc-p, Ext Oc-r, AAS y tramadol sobre el estímulo nociceptivo inducido por formalina en ratones.

Tratamiento	Dosis (mg/kg)	Tiempo total de lamidas o mordidas (s)		Inhibición (%)	
		Fase Temprana 0-5 min	Fase Tardía 15-30 min	Fase Temprana 0-5 min	Fase Tardía 15-30 min
CMC	20	72.53 \pm 7.80	72.38 \pm 5.58	—	—
AAS	200	50.44 \pm 10.81	1.09 \pm 0.28***	30.45	98.49
Tramadol sc	20	26.94 \pm 6.35***	1.64 \pm 1.54***	62.85	97.74
Ext Mp-h	500	65.02 \pm 8.24	51.71 \pm 12.67	10.35	28.56
Ext Oc-f	500	69.29 \pm 7.00	66.63 \pm 4.93	4.46	7.94
Ext Oc-p	500	68.41 \pm 10.54	0.27 \pm 0.17***	5.68	99.63
Ext Oc-r	500	77.90 \pm 4.95	5.75 \pm 4.16***	-7.41	92.06

Los resultados son expresados como la media \pm el error estándar (n=7). *** $P < 0.001$ comparado con el grupo control (seguido por t de student).

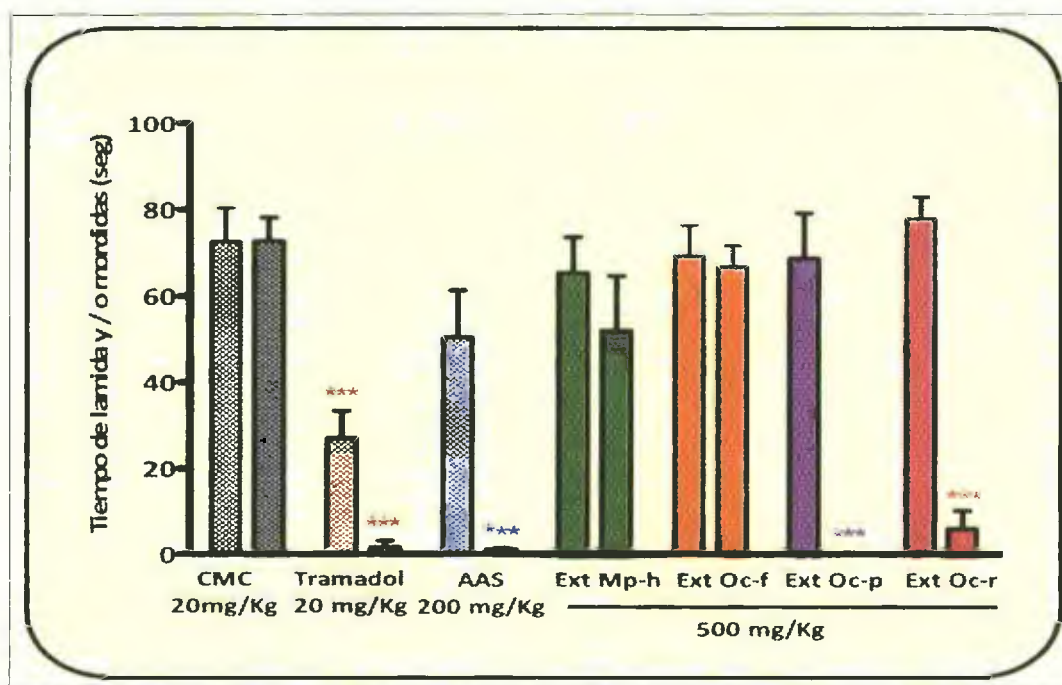


Figura 15. Efecto de los Ext Mp-h, Ext Oc-f, Ext Oc-p, Ext Oc-r, AAS y tramadol sobre la nocicepción inducida por formalina en ratones. La primera barra para cada tratamiento representa la fase temprana (0-5 minutos), mientras que la segunda representa la fase tardía (15-30 minutos). Cada barra representa la media \pm el error estándar ($n=7$). *** $P<0.001$ estadísticamente significativo vs el grupo control CMC.

3. Modelo de plato caliente.

En el Cuadro IX se observan los resultados obtenidos de la evaluación de los extractos y compuesto patrón (tramadol) sobre la actividad algésica producida por un estímulo térmico. Se puede observar que antes de administrar los extractos y fármacos (tiempo cero), no hay diferencias en los tiempos de latencia registrados en cada uno de los grupos, lo que permitió realizar un análisis estadístico intragrupal confiable.

Nuestros resultados muestran que tras la administración del opioide se redujo la percepción térmica, efecto que se hizo evidente desde el primer periodo de observación, a los 30 minutos, donde se registra un % EMP de 60.08. Los efectos en el grupo control positivo se mantuvieron muy similares en las determinaciones posteriores a los 60 y 120 minutos (60.43 y 65.21 % EMP,

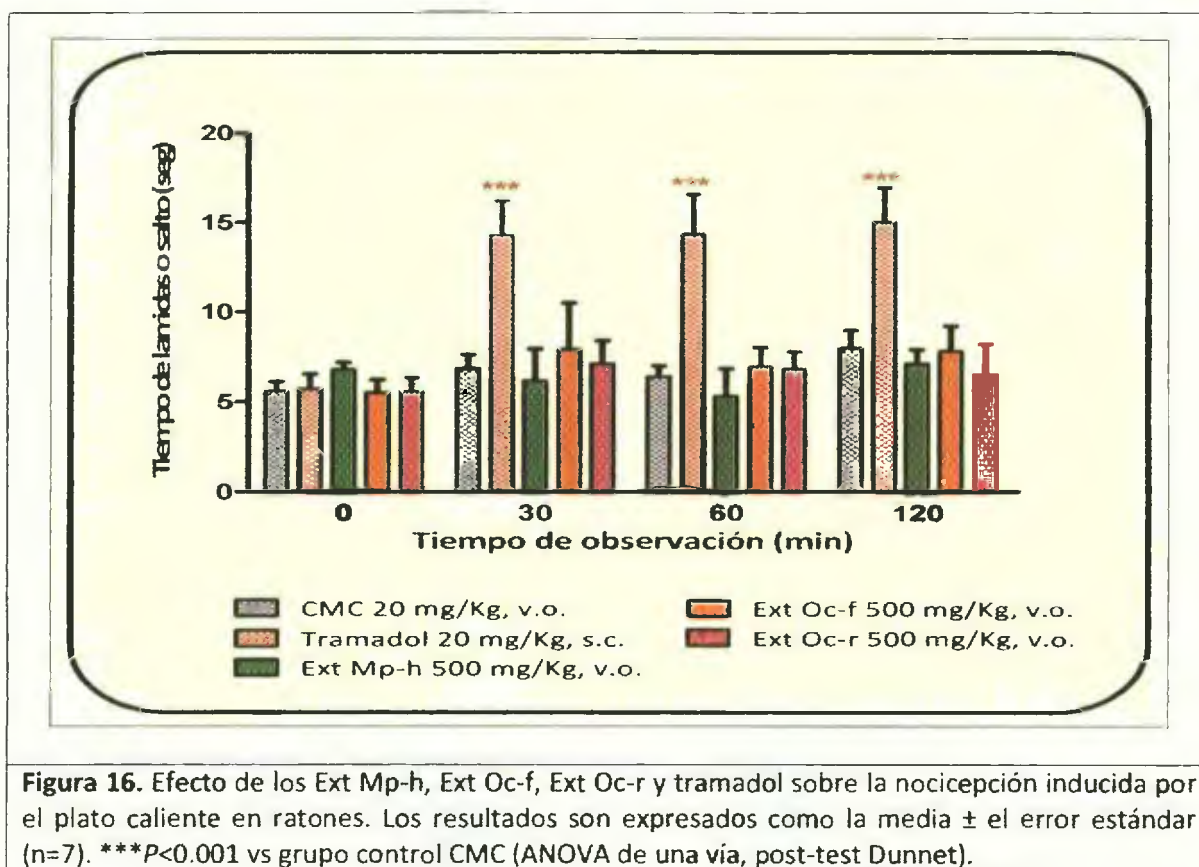
respectivamente), periodo tras el cual la actividad presentó un claro descenso (dato no mostrado) y que para efectos de este trabajo, marcó el periodo máximo de observación.

En el Cuadro IX y la Figura 16, se observa que el grupo de animales que recibió el Ext Mp-h no se registró variación significativa en los tiempos de latencia cuando estos se comparan frente al grupo CMC; y tampoco se observan diferencias en el análisis intragrupal reflejado en los % EMP (-4.69, -11.04 y 2.72) para los periodos de observación descritos de 30, 60 y 120 min, respectivamente. Resultados similares se registraron para los extractos Ext Oc-f (16.63, 10.14 y 15.94) y Ext Oc-r (10.62, 8.81 y 6.73), cuya administración no modificó la latencia de respuesta algésica en ninguno de los periodos de observación.

Cuadro IX. Efecto de los Ext Mp-h, Ext Oc-f, Ext Oc-r y tramadol sobre el dolor inducido por plato caliente en ratones.

Grupo	Dosis (mg/kg)	Tiempo de respuesta (seg) (% EMP)			
		0	30	60	120
CMC	20	5.61 ± 0.51	6.87 ± 0.76	6.38 ± 0.61	8.01 ± 0.97
Tramadol	20	5.72 ± 0.81	14.3 ± 1.89*** (60.08)	14.35 ± 2.21*** (60.43)	15.03 ± 1.90*** (65.21)
Ext Mp-h	500	6.78 ± 1.78	6.16 ± 1.51 (-4.69)	5.32 ± 0.76 (-11.04)	7.14 ± 1.67 (2.72)
Ext Oc-f	500	5.51 ± 0.69	7.92 ± 2.57 (16.63)	6.98 ± 1.05 (10.14)	7.82 ± 1.39 (15.94)
Ext Oc-r	500	5.59 ± 0.75	7.12 ± 0.73 (10.62)	6.86 ± 1.18 (8.81)	6.56 ± 1.69 (6.73)

Los resultados son expresados como la media ± el error estándar (n=7). ***P<0.001 vs grupo control CMC (ANOVA de una vía, post-test Dunnet).



II. Evaluación de la actividad antiinflamatoria

1. Modelo preventivo de edema plantar inducido por Λ -carragenina.

En el Cuadro X se describe el perfil de actividad antiinflamatoria de indometacina, un agente analgésico antiinflamatorio no esteroideo, empleado como patrón de referencia de la actividad evaluada en este modelo. Podemos observar que la administración del agente patrón desarrolló un efecto preventivo frente al proceso inflamatorio. Este efecto se hizo evidente porque el grupo de animales que recibieron indometacina presentaron una reducción en la intensidad del edema, efecto representado como % de actividad antiinflamatoria que alcanzó su máxima eficacia a las 2 horas (46.73 % de actividad antiinflamatoria) y manteniendo un efecto significativo hasta la sexta hora de observación (37.71 % de actividad antiinflamatoria).

Cuando observamos los resultados obtenidos con la administración del Ext Mp-h en el modelo de edema plantar inducido por λ -carragenina (Figura 17), destaca un efecto antiinflamatorio de inicio rápido y corta duración, que sólo es evidente hasta las dos horas y que disminuye progresivamente hacia la sexta hora de observación y manteniendo esta tendencia hasta el máximo tiempo de medición a las 24 horas

El efecto del Ext Oc-f sobre el desarrollo del edema se observa en la Figura 18 La inhibición del edema fue prevenido al inicio de la medición, donde alcanza un valor de 30.69%, tal, donde el efecto de este extracto, fue muy similar al presentado por el control CMC durante los diferentes periodos de observación

De nuestro interés fueron los resultados obtenidos con Ext Oc-p y Ext Oc-r (Figura 19 y 20) Para el Ext Oc-p se observó una latencia de 30 minutos para el efecto antiinflamatorio, alcanzando un porcentaje de actividad antiinflamatoria del 50.62% y el efecto máximo ocurrió a la primera hora con valores de 52.55% En los periodos subsecuentes de medición (2, 3, 4, 5, 6 y 24 horas) se obtuvieron valores de 35.58, 24.93, 30.64, 36.52, 46.45 y 34.85 %, respectivamente

En el caso del Ext Oc-r, los parámetros de latencia y efecto máximo se presentaron a los mismos periodos encontrados con el Ext Oc-p, sólo que el extracto en mención, presentó mayores porcentajes antiinflamatorios (58.64 y 64.29%) en los mismos periodos El comportamiento del Ext Oc-r, posterior a las dos horas también presentó una disminución de la proporción del efecto antiinflamatorio reportando valores de 42.19, 22.58, 20.95, 24.61, 35.18 y 42.80 %

A pesar que ninguno de ambos extractos alcanzó los valores iniciales, mantuvieron diferencias significativas en relación al control

Cuadro X. Efecto preventivo de los Ext Mp-h, Ext Oc-f, Ext Oc-p, Ext Oc-r e indometacina sobre el edema plantar inducido por λ -carragenina en ratas.

Grupo	Dosis (mg/kg)	Periodos de observación (h)							
		0.5	1	2	3	4	5	6	24
CMC	20	0.27 \pm 0.05	0.33 \pm 0.06	0.88 \pm 0.15	1.13 \pm 0.11	1.26 \pm 0.15	1.27 \pm 0.11	1.06 \pm 0.13	0.44 \pm 0.05
Indometacina	10	0.19 \pm 0.06 (28.52)	0.24 \pm 0.07 (25.61)	0.47 \pm 0.13* (46.73)	0.66 \pm 0.15* (41.82)	0.71 \pm 0.16* (43.26)	0.79 \pm 0.17* (37.96)	0.66 \pm 0.13* (37.71)	0.35 \pm 0.08 (20.68)
Ext Mp-h	500	0.15 \pm 0.04 (44.44)	0.23 \pm 0.06 (29.15)	0.58 \pm 0.13 (34.09)	0.91 \pm 0.13 (19.66)	1.03 \pm 0.09 (18.04)	1.10 \pm 0.12 (13.50)	0.86 \pm 0.16 (19.34)	0.27 \pm 0.06* (39.61)
Ext Oc-f	500	0.19 \pm 0.04 (30.69)	0.31 \pm 0.05 (6.41)	0.92 \pm 0.17 (-4.77)	1.00 \pm 0.13 (11.98)	1.18 \pm 0.17 (5.99)	1.23 \pm 0.12 (3.52)	0.90 \pm 0.17 (15.85)	0.31 \pm 0.05* (29.55)
Ext Oc-p	500	0.13 \pm 0.07 (50.62)	0.16 \pm 0.07* (52.55)	0.57 \pm 0.11 (35.58)	0.85 \pm 0.14 (24.93)	0.87 \pm 0.15* (30.64)	0.81 \pm 0.12** (36.52)	0.57 \pm 0.08** (46.45)	0.29 \pm 0.05* (34.85)
Ext Oc-r	500	0.11 \pm 0.05* (58.64)	0.12 \pm 0.04* (64.29)	0.51 \pm 0.09* (42.19)	0.88 \pm 0.11 (22.58)	0.99 \pm 0.07 (20.95)	0.96 \pm 0.08* (24.61)	0.69 \pm 0.09* (35.18)	0.25 \pm 0.05* (42.80)

Los resultados son expresados como la media \pm el error estándar (n=7). *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001 estadísticamente significativo comparado con el grupo control (ANOVA de una vía, seguido por t de student).

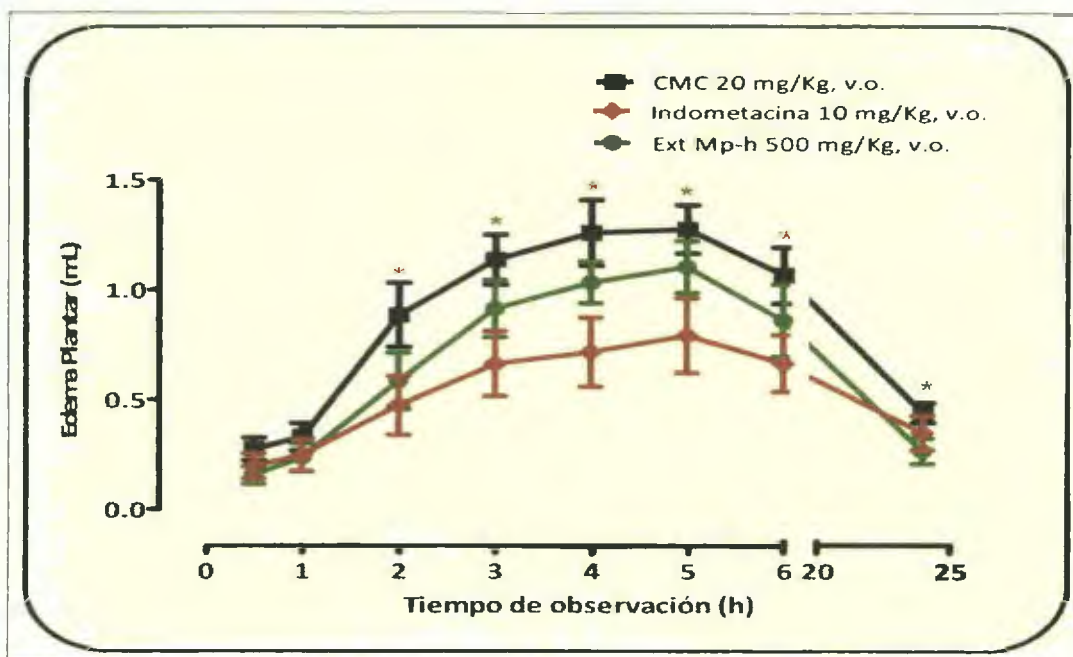


Figura 17. Efecto preventivo del Ext Mp-h e indometacina sobre el edema plantar inducido por λ -carragenina en ratas. Los resultados son expresados como la media \pm el error estándar (n=7). * $P < 0.05$ estadísticamente significativo comparado con el grupo control (ANOVA de una vía, seguido por t de student).

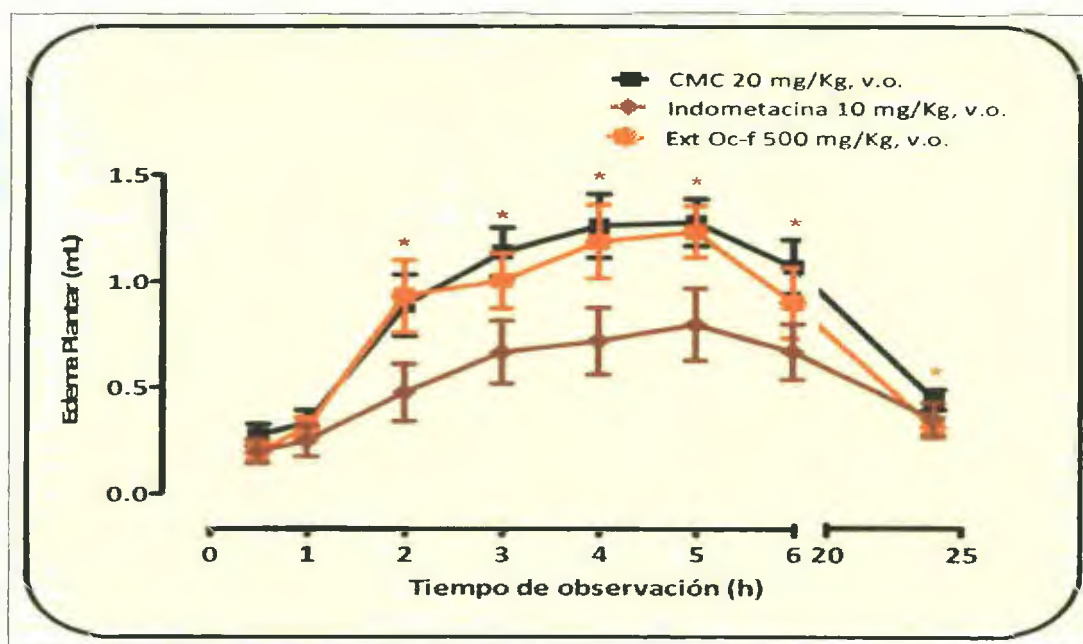


Figura 18. Efecto preventivo del Ext Oc-f e indometacina sobre el edema plantar inducido por λ -carragenina en ratas. Los resultados son expresados como la media \pm el error estándar (n=7). * $P < 0.05$ estadísticamente significativo comparado con el grupo control (ANOVA de una vía, seguido por t de student).

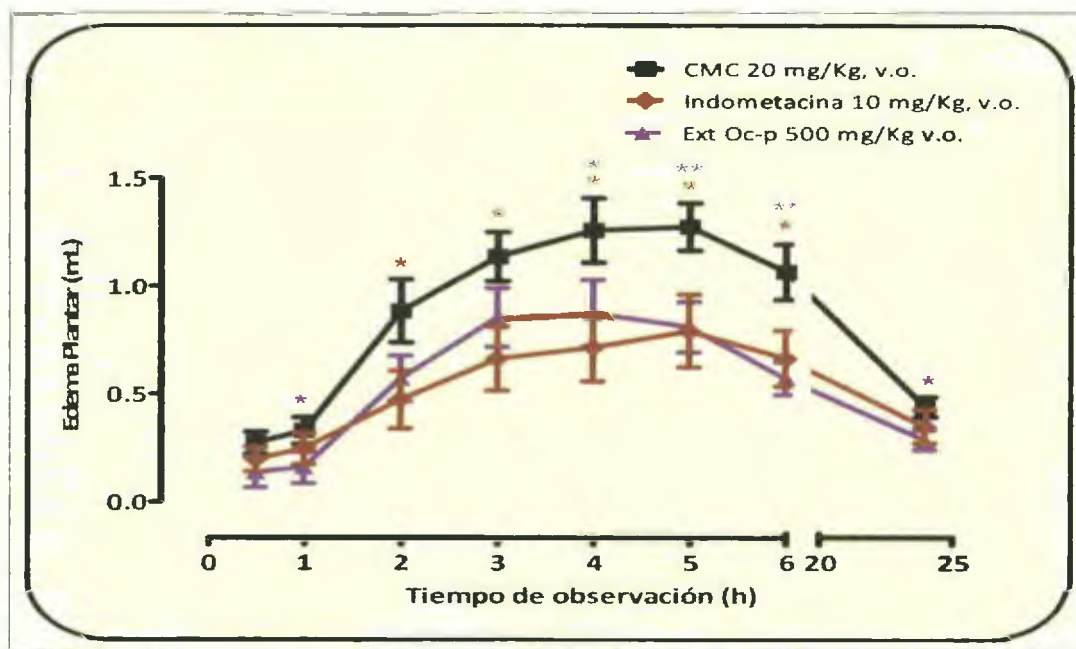


Figura 19. Efecto preventivo del Ext Oc-p e indometacina sobre el edema plantar inducido por λ -carragenina en ratas. Los resultados son expresados como la media \pm el error estándar (n=7). * $P<0.05$ y * $P<0.01$ estadísticamente significativo comparado con el grupo control (ANOVA de una vía, seguido por t de student).

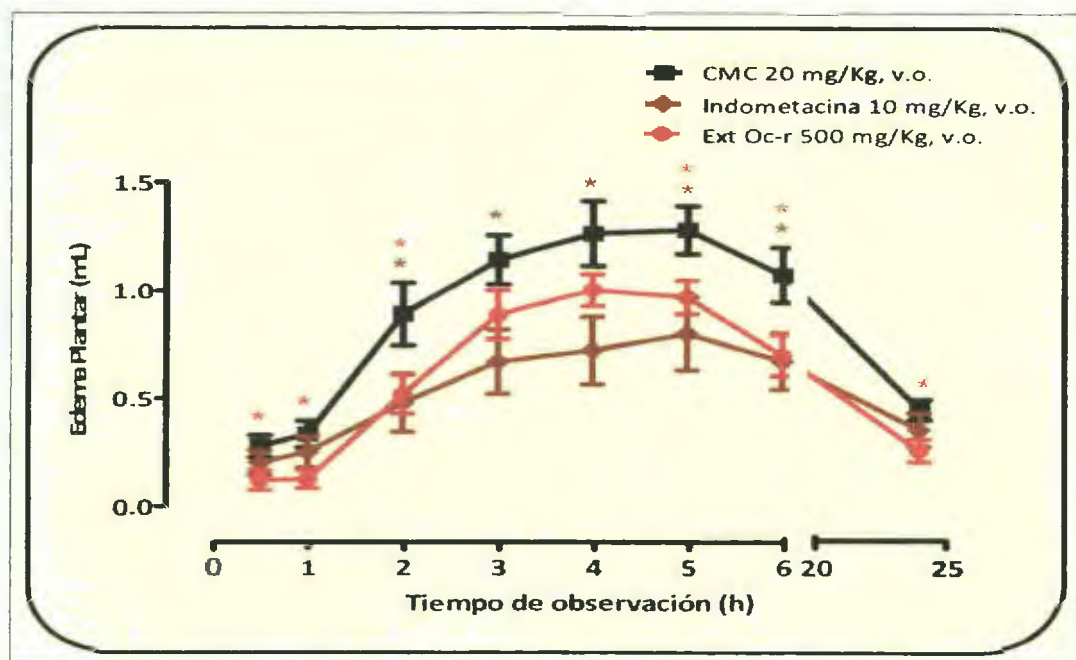


Figura 20. Efecto preventivo del Ext Oc-r e indometacina sobre el edema plantar inducido por λ -carragenina en ratas. Los resultados son expresados como la media \pm el error estándar (n=7). * $P<0.05$ estadísticamente significativo comparado con el grupo control (ANOVA de una vía, seguido por t de student).

2. Modelo curativo de edema plantar Inducido por λ -carragenina.

En este modelo la administración del fármaco antiinflamatorio de referencia, indometacina 10 mg/kg, redujo significativamente el desarrollo de la inflamación desde el primer periodo de observación, a las 4 horas, donde se calcula un efecto antiinflamatorio de 33 42 %. El efecto observado con la administración del AINE se mantuvo sin variaciones significativas por lo menos hasta las 24 horas, periodo en el que se observa la máxima actividad curativa presentada por el agente patrón (37 48 %) (Cuadro XI). En este mismo cuadro se presentan los valores de diferencia de desplazamiento de volumen y el % de actividad antiinflamatoria para los extractos Oc-p y Oc-r, seleccionados para ser evaluados en este modelo porque presentaron la mayor actividad en el modelo preventivo del edema plantar. Se puede observar que el Ext Oc-p, redujo significativamente el edema plantar con un porcentaje de inhibición máximo de 22 49% a las 4 5 horas, periodo tras el cual se observa un detrimento de la actividad antiinflamatoria curativa (Figura 21). En el caso del grupo de animales que recibieron Ext Oc-r, a las 4 horas se observa un efecto antiinflamatorio de 24 39 %, mismo que se muestra pocas variaciones hasta la sexta hora de observación (25 83%). Al igual que ocurrió con este extracto en el modelo preventivo, a las 24 horas se observa un efecto protector que alcanzó el 40 0 % de la actividad antiinflamatoria en función de los valores obtenidos en el grupo CMC.

Cuadro XI. Efecto curativo de los Ext Oc-p, Ext Oc-r e indometacina sobre el edema plantar inducido por λ -carragenina en ratas.

Grupo	Dosis (mg/kg)	Periodo de Observación (h)				
		4	4.5	5	6	24
CMC	20	1.75 \pm 0.09	1.67 \pm 0.09	1.58 \pm 0.11	1.53 \pm 0.07	0.74 \pm 0.08
Indometacina	10	1.16 \pm 0.16** (33.42)	1.13 \pm 0.16** (32.41)	1.01 \pm 0.14** (36.02)	1.03 \pm 0.15** (33.01)	0.46 \pm 0.07** (37.48)
Ext Oc-p	500	1.39 \pm 0.10* (20.57)	1.29 \pm 0.09** (22.49)	1.52 \pm 0.10 (3.92)	1.33 \pm 0.13 (13.21)	0.58 \pm 0.13 (21.7)
Ext Oc-r	500	1.32 \pm 0.14* (24.39)	1.23 \pm 0.14* (26.40)	1.25 \pm 0.14 (21.07)	1.14 \pm 0.12* (25.83)	0.45 \pm 0.06* (40.0)

Los resultados son expresados como la media \pm el error estándar (n=7). * P <0.05, ** P <0.01 estadísticamente significativo comparado con el grupo control (ANOVA de una vía, seguido por t de student).

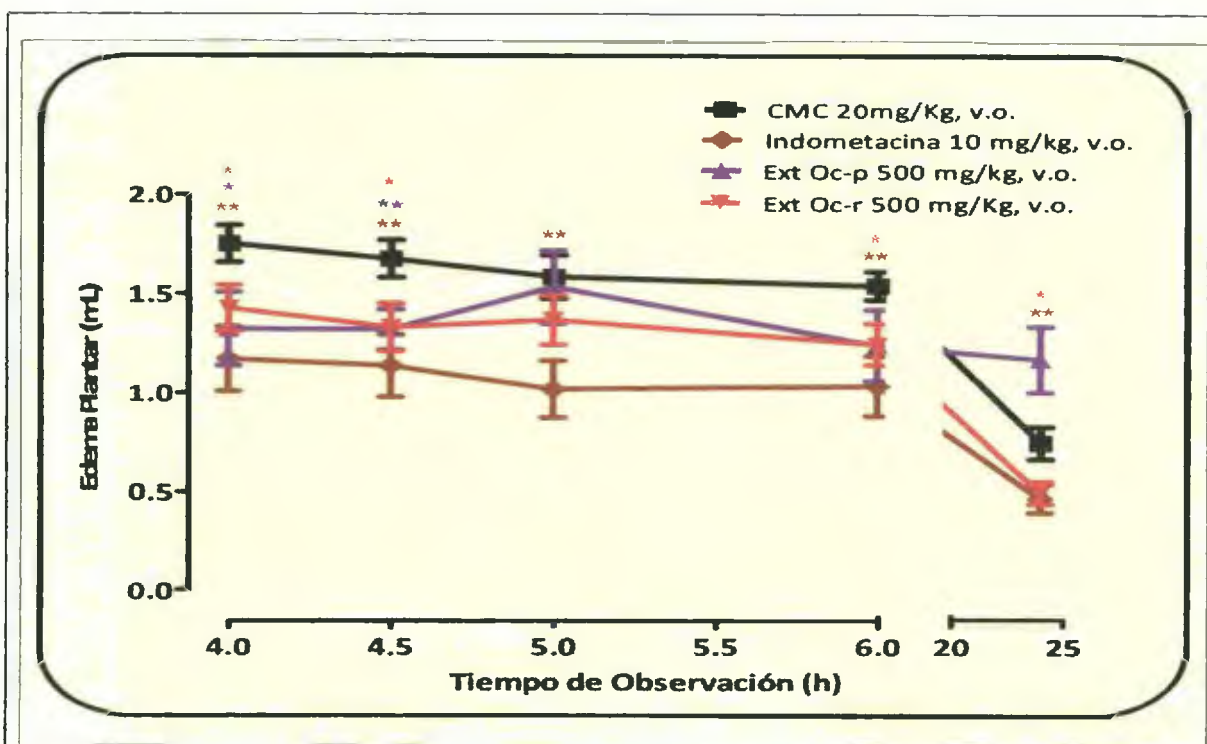


Figura 21. Efecto curativo de los Ext Oc-p, Ext Oc-r e indometacina sobre el edema plantar inducido por λ -carragenina en ratas. Los resultados son expresados como la media \pm el error estándar (n=7). * P <0.05, ** P <0.01 estadísticamente significativo comparado con el grupo control (ANOVA de una vía, seguido por t de student).

3. Modelo de edema plantar inducido por histamina.

Como se muestra en el Cuadro XII y en la Figura 22, indometacina, el Ext Oc-p y el Ext Oc-r, no redujeron significativamente el edema inducido por histamina. Sin embargo, loratadina, un

medicamento antihistamínico de referencia, redujo significativamente la formación del edema en un 59.59% a 0.5 hora, 69.59% a la hora y 72.78% a las 2 horas.

Cuadro XII. Efecto de los Ext Oc-p, Ext Oc-r, loratadina e indometacina sobre el edema plantar inducido por histamina en ratas.

Grupo	Dosis (mg/kg)	Periodo de observación (h)		
		0.5	1	2
CMC	20	0.77 ± 0.07	0.73 ± 0.10	0.74 ± 0.10
Loratadina	10	$0.31 \pm 0.05^{***}$ (59.59)	$0.22 \pm 0.04^{***}$ (69.59)	$0.20 \pm 0.04^{***}$ (72.78)
Indometacina	10	0.78 ± 0.04 (-1.11)	0.80 ± 0.04 (-9.16)	0.61 ± 0.06 (17.95)
Ext Oc-p	500	0.67 ± 0.03 (13.84)	0.67 ± 0.04 (9.16)	0.58 ± 0.05 (21.04)
Ext Oc-r	500	0.65 ± 0.04 (16.61)	0.62 ± 0.05 15.20	0.55 ± 0.03 25.10

Los resultados son expresados como la media \pm el error estándar ($n=7$). $^{***}P<0.001$ estadísticamente significativo comparado con el grupo control (ANOVA de una vía, seguido por t de student).

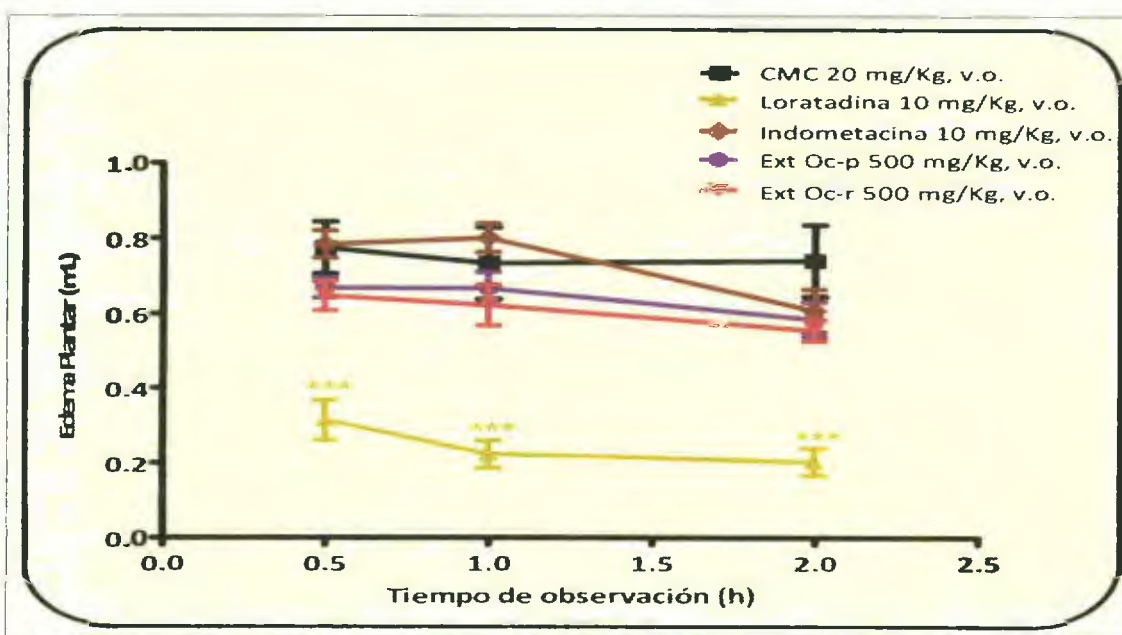


Figura 22. Efecto de los Ext Oc-p, Ext Oc-r, loratadina e indometacina sobre el edema plantar inducido por histamina en ratas. Los resultados son expresados como la media \pm el error estándar ($n=7$). $^{***}P<0.001$ estadísticamente significativo comparado con el grupo control (ANOVA de una vía, seguido por t de student).

4. Modelo de edema plantar inducido por serotonina.

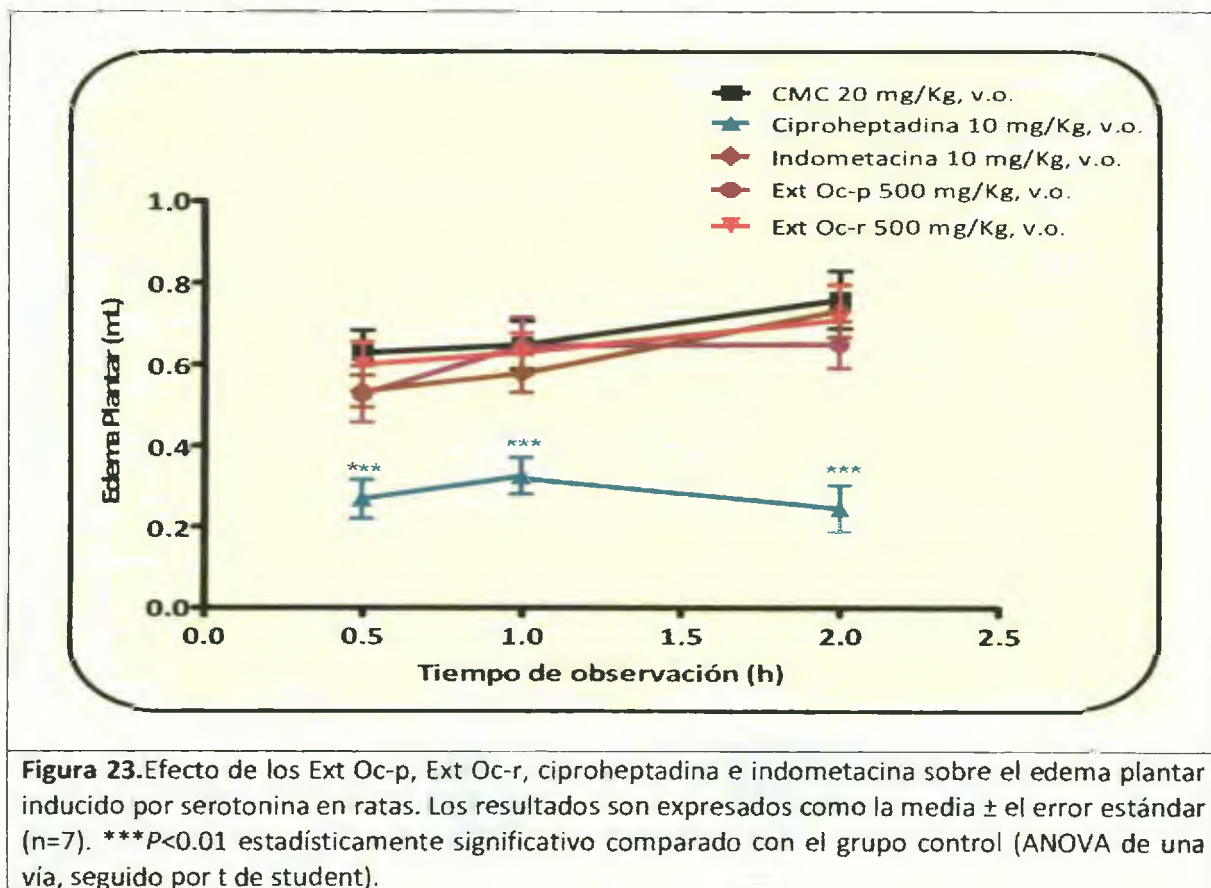
Para este modelo el patrón de referencia es ciproheptadina, un fármaco antiserotoninérgico. Como era de esperar, la administración de este fármaco redujo significativamente la formación del edema en un 57.40, 49.89 y 66.85 % a los 30 minutos, 1 y 2 horas, respectivamente (Cuadro XIII y Figura 23).

En contraposición a lo observado con ciproheptadina, ni indometacina, ni la administración de los extractos (Ext Oc-p y Ext Oc-r) inhibieron la formación del edema inducido por 5-HT en ratas, mostrando en los diferentes periodos de observación un comportamiento similar al grupo que recibió CMC.

Cuadro XIII. Efecto de los Ext Oc-p, Ext Oc-r, ciproheptadina e indometacina sobre el edema plantar inducido por serotonina en ratas.

Grupo	Dosis (mg/kg)	Periodo de observación (h)		
		0.5	1	2
CMC	20	0.63 ± 0.06	0.65 ± 0.06	0.76 ± 0.07
Ciproheptadina	10	0.27 ± 0.05*** (57.40)	0.32 ± 0.04*** (49.89)	0.25 ± 0.06*** (66.85)
Indometacina	10	0.53 ± 0.04 (15.03)	0.58 ± 0.05 (10.82)	0.73 ± 0.06 (3.58)
Ext Oc-p	500	0.53 ± 0.07 (16.17)	0.64 ± 0.07 (0.44)	0.65 ± 0.06 (14.50)
Ext Oc-r	500	0.60 ± 0.06 (4.56)	0.63 ± 0.05 (2.87)	0.71 ± 0.09 (6.59)

Los resultados son expresados como la media ± el error estándar (n=7). ***P<0.001 estadísticamente significativo comparado con el grupo control (ANOVA de una vía, seguido por t de student).



DISCUSIÓN

1. Aspectos generales del estudio

Las plantas incluidas en el estudio *Macrobium pittieri* y *Ormosia coccinea*, pertenecen a la familia de las Leguminosae (Fabaceae) que está representada por 112 géneros y 487 especies distribuidas en tres subfamilias

- a La sub-familia Caesalpinioideae posee 23 géneros y 96 especies, siendo mayoritarios los géneros *Senna* (33), *Bauhinia* (16), *Chamaecrista* (14), *Cassia* (4), *Caesalpinia* (4) y *Macrobium* (4)
- b La sub-familia Mimosoideae está representada con 23 géneros y 134 especies en la flora de Panamá, siendo los géneros más abundantes *Inga* (55), *Mimosa* (15), *Acacia* (13), *Calliandra* (8), *Albizia* (6), *Zygia* (5) y *Neptunia* (3)
- c La sub-familia Papilionoideae posee 66 géneros y 257 especies en la flora Panameña. Los géneros más representativos lo constituyen *Desmodium* (29), *Lonchocarpus* (18), *Machaerum* (16), *Vigna* (12), *Crotalaria* (11), *Erythrina* (10), *Aeschynomene* (9), *Canavalia* (9), *Centrosema* (9), *Dioclea* (9), *Rhynchosia* (8), *Dalbergia* (7), *Clitoria* (6), *Ormosia* (6), *Phaseolus* (5) y *Indigafera* (4) (Correa et al , 2004)

La familia Leguminosae es reconocida por sus propiedades antioxidantes, antibacterianas, antiproliferativas (Masoko et al , 2010), analgésicas (Shreedhara et al , 2009, Spindola et al , 2010, Da Silveira et al , 2010), antiinflamatorias (Shreedhara et al , 2009, Zhou et al , 2009), antifúngicas (Arabi y Sardari, 2010), anticonvulsivantes (Sayyah et al , 2011), antidiabéticas, antimaláricas, antiasmáticas, laxantes, antihiperlipidémicas, hepatoprotectoras (Bhadornya et al , 2011), antileishmaniasis (Campos et al , 2008), larvicidas y ovicidas (Govindarajan et al , 2013)

Basados en estas propiedades, el CIFLORPAN desarrolló un proyecto en el cual diferentes Fabaceae, colectadas empleando el método de bioprospección, fueron evaluados con la finalidad

de determinar actividad antiproliferativa Para este estudio emplearon líneas celulares de cáncer de mama y próstata (datos no publicados)

Entre un numero plural de plantas evaluadas con este fin, están *M pittieri* y *O Coccinea*, las cuales no han sido objeto de ensayos biológicos Es así como el presente estudio planteó teniendo como base (1) las actividades descrtas para diferentes géneros de la familia Fabaceae y (2) datos no publicado del CIFLORPAN quienes han observado que las plantas objeto de estos estudios muestran actividad antiproliferativa frente a líneas celulares de cáncer de mama y próstata

A pesar de la gran cantidad de estudios farmacológicos publicados en Pubmed y otras bases de datos sobre diferentes plantas Fabaceae, a la fecha de esta revisión no se ha descrito en artículo alguno la actividad analgésica y antiinflamatoria de las plantas *Ormosia coccinea* y *Macrolobium pittieri*

El presente trabajo fue diseñado con el objeto de evaluar la actividad analgésica y antiinflamatoria de los extractos de las plantas *Ormosia coccinea* (Aubl) Jacks y *Macrolobium pittieri* (Rose) Schery, a través de diversos modelos experimentales *in vivo*

Existen diferentes modelos experimentales validados para evaluar la actividad antinociceptiva de extractos y compuestos puros

Para nuestro estudio seleccionamos tres modelos de ellos, basados en la algesia provocada por estímulos químicos (ácido acético y formalina) y uno en el que el dolor era inducido a través de la aplicación de estímulo térmico (modelo de plato caliente)

El modelo de contorsiones abdominales inducidas por ácido acético es un modelo de dolor peritoneovisceral inflamatorio (Woode y Abotsi, 2011) ampliamente utilizado para evaluar la actividad antinociceptiva periférica Es un método sensible y capaz de detectar la actividad antinociceptiva de compuestos a bajas concentraciones y que pueden parecer inactivos en otros modelos (Ramirez *et al* , 2010 y Mbiatcha *et al* , 2011) Se ha descrito que la administración

intraperitoneal de agentes que irritan las membranas serosas, provocan en los ratones un comportamiento estereotipado caracterizado por contracciones abdominales, movimientos corporales como un todo (particularmente de las patas traseras), que incluyen torsión de los músculos dorso-abdominales, reducción de la actividad motora e incoordinación motora (Le Bars *et al* , 2001, De Sá *et al* , 2012 y De Aquino *et al* , 2013) Se ha sugerido que la administración de ácido acético en la cavidad peritoneal conduce a un incremento de los niveles de COX y LOX (Ferreira *et al* , 2013) e indirectamente conduce a la liberación de mediadores nociceptivos endógenos, tales como PGE₂, PGF_{2α} (Zhou *et al* 2008, Mbiatcha *et al* , 2011, Seok *et al* , 2011, Chang *et al* , 2012, Chiu *et al* , 2012, Mohd *et al* , 2012, Zhao *et al* , 2012 y Anuja *et al* , 2014), 5HT (Zhou *et al* 2008, Chang *et al* , 2012, Chiu *et al* , 2012, De Sá *et al* , 2012 y Mohd *et al* , 2012), histamina (Zhou *et al* 2008, Chiu *et al* , 2012 y Mohd *et al* , 2012), bradicinina (Ramirez *et al* , 2010, De Sá *et al* , 2012 y Ferreira *et al* , 2013), sustancia P (Mohd *et al* , 2012 y Ferreira *et al* , 2013), citocinas (TNF- α , IL-1 β , IL-8) (Ramirez *et al* , 2010, Chang *et al* , 2012, Mohd *et al* , 2012 y Ferreira *et al* , 2013) y productos de la LOX (Mbiatcha *et al* , 2011) Se conoce el rol que juegan estos mediadores en el proceso de nocicepción, donde eventualmente excitan las fibras aferentes primarias (Mohd *et al* , 2012), contribuyendo al desarrollo del dolor inflamatorio (Ramirez *et al* , 2010).

El modelo de dolor inducido por formalina es un modelo de dolor tónico continuo que resulta de la lesión tisular inducida por la formalina (Chiu *et al* , 2012) Este es un modelo ampliamente usado, particularmente para el tamizaje de nuevos compuestos, ya que abarca mecanismos de nocicepción inflamatoria, neurogénica y central (Lee *et al* , 2000) Se ha descrito que la administración subplantar de formalina produce una respuesta nociceptiva bifásica fase temprana y fase tardía (Hunskar y Hole, 1987, Ramirez *et al* , 2010 y Mbiatcha *et al* , 2011) La fase temprana, comúnmente denominada primera fase o fase neurogénica comprende los 5 minutos

seguidos a la administración de formalina y resulta de la estimulación directa de los nociceptores (predominantemente las fibras C) (Dongmo *et al* , 2005, Seok *et al* , 2011, Almeida *et al* , 2012, de Sá *et al* , 2012, Zhao *et al* , 2012, de Aquino *et al* , 2013) Se cree que la sustancia P, glutamato y bradicinina, participan en esta fase produciendo un dolor no inflamatorio (Zhao *et al* , 2012) La fase tardía, comúnmente denominada segunda fase o fase inflamatoria comprende de los 15 a 30 minutos después de la administración subplantar de formalina (Chang *et al* , 2012) y se asocia a la liberación de mediadores endógenos locales (histamina, 5-HT, PG y bradicinina), responsables de la sensibilización de las neuronas sensoriales primarias y espinales y la subsecuente activación del nociceptor (Mbiantcha *et al* , 2011, Almeida *et al* , 2012 y Mohd *et al* , 2012) Está bien establecido que ambas fases del modelo de dolor inducido por formalina pueden ser inhibidas por medicamentos que actúan centralmente, tales como los narcóticos, mientras que los medicamentos que actúan periféricamente, tales como el ácido acetilsalicílico, sólo inhiben la fase tardía (da Silveira *et al* , 2010, Ramirez *et al* , 2010, Chang *et al* , 2012, de Sá *et al* , 2012)

Por su parte, el modelo de plato caliente es un modelo sensible y específico para analgésicos potentes (opioides), mientras que los analgésicos que actúan periféricamente son inactivos (Zhou *et al* , 2008, de Zhao *et al* , 2012, de Aquino *et al* , 2013, de Menezes *et al* , 2013) Este modelo de nocicepción, es predominantemente un reflejo espinal, que se piensa que involucra un procesamiento nociceptivo supraespinal (Ramirez *et al* , 2010, Seok *et al* , 2011) y ha sido a menudo usado para evaluar la actividad antinociceptiva central (Mohd *et al* , 2012 y Zhao *et al* , 2012) Los péptidos opioides actúan sobre los receptores mu (μ), kappa (κ), delta (δ) y orfanina FQ o nociceptina (NOP), los cuales son expresados en las vías descendentes que modulan el dolor, incluyendo el locus cerúleo, sustancia gris periacueductal (SGPA) (Al-Hasani y Bruchas, 2011), área dorsolateral del tegmento del ponto mesencefálico (ADLTPM), región rostro ventromedial del bulbo raquídeo (RRVMB) y ADME (McMahon *et al* , 2007, Villoria, 2007). En la región espinal, los

ligandos de cada uno de los tres receptores opioides clásicos (μ , κ y δ) pueden producir un efecto analgésico, en parte reduciendo la liberación de neurotransmisores de las terminaciones de las fibras aferentes primarias del ADME y, en parte, por una inhibición post-sináptica directa de neuronas cerebrales que se activan por estimulación nociva. Estudios *in vitro* indican que los agonistas de los receptores opioides μ y δ , bloquean la liberación de aminoácidos excitadores y neuropeptidos de la fibras aferentes primarias (McMahon *et al* , 2007). Los opioides inhiben a nivel del RRVMB, el sistema de células activadas por estímulos dolorosos (células “on”) y excita el sistema de células inhibidas por estímulos nocivos y que generan una acción inhibitoria sobre la nocicepción (células “off”), lo que explica su acción analgésica (Serrano-Atero *et al* , 2002). Se han descrito por lo menos dos acciones directas de los ligandos opioides sobre las neuronas: (1) hiperpolarización secundaria al incremento de la conductancia al K^+ (apertura de canales rectificadores de potasio (K_v3)) y (2) reducción de la liberación del neurotransmisor secundario a la inhibición de la conductancia al Ca^{+2} dependiente de voltaje (bloqueo de canales de Ca^{+2} tipo L, N y P/Q). Estos señalamientos sirven para explicar que para que un opioide excite a una célula “off”, debe hacerlo de manera indirecta, inhibiendo una interneurona inhibidora de GABA. Hay evidencias que la encefalina, que interactúa preferentemente con los receptores opioides μ y δ actúa a nivel de las células “on” de los circuitos locales de la RRVMB (Villoria, 2007).

En la evaluación de la actividad antiinflamatoria, se utilizaron cuatro modelos experimentales: modelo preventivo y curativo de edema plantar inducido por λ -carragenina, modelo preventivo de la inflamación provocada por histamina y 5-HT. El edema plantar inducido por λ -carragenina es un modelo bien investigado y altamente reproducible y por tanto, frecuentemente escogido para evaluar las acciones antiinflamatorias agudas de los productos naturales (Winter *et al* , 1962, Gupta *et al* , 2006, Chang *et al* , 2012, Zhao *et al* , 2012). En general, el desarrollo del edema en la pata trasera de la rata seguido a la administración de λ -carragenina ha sido descrito como un

evento bifásico en el cual varios mediadores operan en secuencia para producir esta respuesta inflamatoria (Vinegar *et al* , 1969, Gupta *et al* , 2006, Shewale *et al* , 2012, Zhao *et al* , 2012, Anuja *et al* , 2014) La fase inicial (0 a 2 horas después de la administración de κ -carragenina), se asocia principalmente, a la liberación de agentes preformados proinflamatorios alrededor de la lesión tisular, tales como histamina, 5-HT y bradicinina. La segunda fase (3 a 6 horas después de la administración de κ -carragenina), ha sido correlacionada con un aumento de la producción de PG (Chiu *et al* , 2012, Shewale *et al* , 2012, Zhao *et al* , 2012), $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$ y COX, los cuales actúan produciendo edema después de la movilización de los leucocitos (Chang *et al* , 2012, Ferreira *et al* , 2013). Este modelo de edema plantar en ratas es conocido por ser sensible a los inhibidores de COX. Ha sido empleado para evaluar el efecto de los AINE, los cuales actúan principalmente por inhibición de COX, enzima involucrada en la síntesis de PG (Anuja *et al* , 2014). En el caso del edema inducido por Histamina y 5-HT, éste guarda los principios del edema por carragenina con la diferencia de ser más específico en cuanto a la relación con los mediadores de la inflamación. Son modelos que permiten determinar la actividad antihistamínica y antiserotoninérgica de los compuestos evaluados, dado el rol que poseen ambas aminas en la fase inicial de la inflamación.

2. Actividad biológica de *Macrolobium pittieri* (Rose) Schery.

En Panamá existen 4 géneros identificados de *Macrolobium* (Correa et al., 2004), y para nuestro estudio utilizamos *Macrolobium pittieri* (Figura 24).



Figura 24. Fotografía de *Macrolobium pittieri* (Rose) Schery. Tomada por el Licdo. Alex Espinosa. Herbario de la Universidad de Panamá.

Cuadro XIV. Clasificación taxonómica de <i>Macrolobium pittieri</i> (Rose) Schery	
Reino	Plantae
División	Angiospermophyta
Clase	Magnoliopsida
Orden	Fabales
Familia	Leguminosae
Subfamilia	Caesalpinioideae
Género	<i>Macrolobium</i>
Especie	<i>Macrolobium pittieri</i>

Tomado del Sistema información sobre biodiversidad de Colombia

Según el herbario Nacional de Colombia para esta planta no se ha descrito un nombre común o vernacular. La descripción botánica indica lo siguiente:

- Arbusto de hojas folioladas, subsésiles y ampliamente oblanceoladas de 3 a 3.5 dm de largo y 1 dm de ancho, con hojas cártaceas basalmente oblicuas, apicalmente agudas o acuminadas. Inflorescencia lateral en las ramas más viejas con flores de 3-5 cm de largo con corto pedúnculo. Estas flores son pediceladas y glabras con pedicelos de 4-6 mm de largo.
- Vainas bractéolas fusionadas de 9-11 mm de largo, glabro y hendido a lo largo por la mitad.
- Cáliz glabro de lóbulos imbricados en la yema, linear-oblongo a linear-obovado y antes de casi 2 cm de largo.

- Los pétalos son elípticos de casi 4 cm de largo y 13 mm de ancho, delgados y glabrosos
- Ovario ligeramente pubescente en los márgenes con estilo glabroso La legumbre oblongada de 15 cm de largo y 5 cm de ancho, glabroso con valvas torsidas Semillas oblongadas de 2 cm de largo, aplanadas y rugosas (Woodson *et al* , 1951)

Esta planta posee una distribución restringida a Colombia y Panamá (Castellanos y Lewis, 2012) Según la lista Roja de la Unión Internacional para la Conservación de la Naturaleza y los Recursos Naturales (IUCN), la leguminosae *Macrolobium pittieri*, es originalmente conocida sólo en pocos registros, todos de la reserva indígena Guna Yala y en bosques de la provincia de Darién y Colón En años recientes esta especie ha sido encontrada en el Chocó, Valle del Cauca y Antioquia en Colombia Esta planta es poco frecuente y habita en el ecotono de bosques y zonas abiertas, cerca a cuerpos de agua (Castellanos y Lewis, 2012) En la bibliografía no se ha descrito usos etnobotánicos en los países donde se ha localizado

En nuestro estudio, en los modelos experimentales de nocicepción, el Ext Mp-h no mostró efectos analgésicos significativos En relación a la actividad antiinflamatoria, esta planta sólo desarrolló una ligera disminución de la inflamación en el modelo preventivo con λ -carragenina Esta baja actividad antiinflamatoria, es apoyada por los resultados obtenidos en ensayos de dolor inflamatorio, como la prueba de contorsiones abdominales y la fase tardía del dolor inducido por formalina

Lo que respecta al género *Macrolobium* son escasos los estudios diseñados para evaluar las propiedades químicas y biológicas de las plantas que lo representan

Una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed, introduciendo la palabra clave "macrolobium", apenas generó tres resultados.

- 1 Gama-Rodrigues, *et al* (2011), estudio diseñado para vincular la relación existente entre el tipo de hojarasca y como es afectada la calidad microbiológica del suelo de los bosques

sobre el crecimiento de árboles. En este estudio se incluyeron muestras de seis especies maderables nativas del sureste de Bahía, Brasil, entre las que estaba *M. latifolium*. Los autores encontraron que en las especies nativas de árboles en regiones tropicales húmedas, la eficiencia de la inmovilización de C y N de la biomasa microbiana del suelo estaba fuertemente relacionada con la calidad química de la basura y de la calidad de materia orgánica del suelo.

2. Schöngart, *et al* (2005), quienes describen los patrones de crecimiento de *M. acaciifolium* (benth) en el Amazona y lo relacionan con el relieve y fenómenos climatológicos.
3. Tucker S, (2002), describe los rasgos taxonómicos de ocho especies, incluidas *Macrolobium* haciendo énfasis en la comparación de la zigomorfia y la ontogenia floral.

Es así como, a pesar que el extracto ensayado no presentó resultados importantes en cuanto a la actividad evaluada, los mismos constituyen la única información disponible sobre la actividad farmacológica de esta especie, dado que no existe ningún artículo publicado sobre las propiedades farmacológicas y fitoquímicas para esta especie, ni tampoco en relación al género.

3. Actividad biológica de *Ormosia coccinea* (Aubl) Jacks

Para la *Ormosia coccinea* (Aubl) Jacks (Figura 25) se reportan diversos nombres vernáculos como palo de collar, pernillo, peronil rojo.



Cuadro XV. Clasificación taxonómica de la *Ormosia coccinea* (Aubl) Jacks

Reino	Plantae
División	Angiospermophyta
Clase	Magnoliopsida
Orden	Fabales
Familia	Leguminosae
Subfamilia	Papilionoideae
Género	<i>Ormosia</i>
Especie	<i>Ormosia coccinea</i>

Tomado del Sistema información sobre biodiversidad de Colombia

Figura 25. Fotografía de *Ormosia coccinea*. Tomada por el Licdo. Alejandro De Sedas. Herbario de la Universidad de Panamá.

Su estudio botánico señala que:

- Es un árbol de hasta 30 m de altura con hojas compuestas, alternas, pinnadas, folíolos de 7-25 x 4-9 cm, de elípticos a obovados, abruptamente acuminados en el ápice.
- Inflorescencias terminales, axilares, de 10 a 30 cm de largo, con muchas flores de color rosado, de 10 a 15 mm de largo, cáliz de 7 a 9 mm de largo.
- Fruto de 5 cm de largo, obovado, café al madurar, semillas de aproximadamente 1,5 cm de largo, rojas con negro (Toribio y Correa, 2009).

Se distribuye ampliamente desde Costa Rica hasta Brasil. En Panamá se encuentra en las provincias de Colón, Veraguas, así como la Comarca Guna Yala y el Área del Canal. Florece de julio a agosto y fructifica a finales de la época seca del año siguiente (Toribio y Correa, 2009).

Esta planta no reporta usos etnobotánicos, sin embargo sus semillas se utilizan para confeccionar arreglos florales y en la joyería (Toribio y Correa, 2009)

En relación a los resultados del estudio realizado, podemos decir que dos de los extractos de *O coccinea* ensayados, presentaron una mayor actividad analgésica y antiinflamatoria en los modelos empleados

En los estudios diseñados para evaluar las propiedades biológicas de *O coccinea*, se utilizaron tres extractos metanólicos, cuya principal diferencia era la parte de la planta empleada y el lugar de recolección. Es así como inicialmente evaluamos el extracto de folíolos (Ext Oc-f) y raquis de Inflorescencia (Ext Oc-r) de esta planta que fuera colectada en el Parque Nacional de Coiba

Los resultados obtenidos con el Ext Oc-r en los modelos de algesia química, donde mostró buena actividad analgésica, llevaron a incluir en nuestro estudio el Ext Oc-p. Este extracto fue obtenido a partir de la misma planta pero colectadas más recientemente en la comunidad de Villalobos, ciudad de Panamá

Es interesante destacar que fueron los extractos obtenidos a partir de raquis de *O coccinea* los que mostraron un efecto analgésico significativo. Tal como se señaló con la administración del Ext Oc-r observamos una disminución de la algesia inducida por ácido acético y formalina

Para el Ext Oc-p, aunque también se observa un efecto analgésico en ambos modelos, el mismo fue más significativo en la fase tardía del modelo de dolor inducido por formalina

Cabe señalar, que nuestros resultados sugieren que los extractos evaluados pueden actuar por inhibición de la síntesis de PG, debido a que los mecanismos nociceptivos de las contorsiones abdominales inducidas por ácido acético son mediados por los metabolitos de la COX y la biosíntesis de PG (Dongmo *et al* , 2005, De Sá *et al* , 2012). Sin embargo, estos resultados no son concluyentes, ya que una desventaja del modelo de contorsiones abdominales inducidas por ácido acético es que otra clase de medicamentos, incluyendo antagonista de los receptores

adrenérgicos, antihistamínicos, estimulantes del SNC, inhibidores de la monoamino oxidasa, antagonistas serotoninérgicos, relajantes musculares y neurolépticos, pueden también inhibir las contorsiones abdominales, favoreciendo posibles resultados falsos positivos (Zhao *et al* , 2012, Borges *et al* , 2013)

Debido a la falta de especificidad de este modelo, los resultados fueron confirmados por el modelo bifásico de dolor inducido por formalina. Nuestros resultados claramente corroboran la descripción del modelo, ya que tramadol, analgésico opioide y por ende de acción central, inhibió la percepción algésica en ambas fases, en tanto que el AAS, analgésico de acción periférica, sólo logró modular dicha actividad en la fase inflamatoria.

Por su parte, y como ya fuera descrito en el capítulo de resultados, los Ext Oc-r y Ext Oc-p sólo disminuyeron el tiempo de lamida en la fase tardía o inflamatoria, mostrando el perfil más similar a los AINE.

Estos resultados, aunque no concluyentes, serían indicativos que los efectos de los Ext Oc-r y Ext Oc-p posiblemente ejerzan una actividad analgésica periférica, observada en el modelo de ácido acético y corroborado en el modelo de formalina.

Para confirmar que los extractos carecen de actividad antinociceptiva central, se utilizó el modelo de plato caliente. En nuestro caso, los extractos obtenidos a partir de *O. coccinea* no muestran un efecto significativo sobre la latencia del dolor comparado al grupo control, cuando fueron ensayados en el modelo de plato caliente, en contraste, tramadol, quien ejerce su acción por estimulación de receptores opioides, fue asociado con un significativo efecto antinociceptivo. Lo que encaja claramente con lo descrito para este modelo.

Tomando en consideración todos los resultados en las pruebas de nocicepción, podemos sustentar que los Ext Oc-r y Ext Oc-p parecen mediar efectos analgésicos a través de la modulación de eventos periféricos, ya que en los modelos tipificados como dolor inflamatorio, ellos presentan la

mayor actividad, mientras que en los modelos relacionados con estímulos centrales, la actividad no fue significativa. La correcta correlación de nuestros resultados, resalta la fiabilidad de los mismos.

Estos resultados nos llevan directamente a los ensayos dirigidos a determinar si la actividad analgésica mostrada por los extractos, Ext Oc-p y Ext Oc-r, en los modelos de dolor asociado a inflamación también podían modular este último proceso de manera favorable. De igual forma, fue evaluado el Ext Oc-f, en este caso con la finalidad de corroborar los resultados previos, en los que el dolor inducido por ácido acético y formalina, no fuera atenuado por este extracto, por lo cual se esperaba y se corroboró, ausencia de actividad antiinflamatoria.

En las pruebas de inflamación, observamos que los Ext Oc-r y Ext Oc-p, muestran un efecto inhibitorio significativo del edema plantar inducido por λ -carragenina (modelo preventivo) desde la primera medición (0.5 hora) hasta las 24 horas de medición. Siendo el Ext Oc-p el que mostrara una tendencia más similar a la indometacina.

A pesar que el efecto para los dos primeros extractos mencionados, fue significativo, la reducción mostrada por ellos no alcanzó el efecto ejercido por el compuesto de referencia, indometacina, cuyas acciones antiinflamatorias máximas se presentaron entre las 2 y 4 horas. A pesar de ello, nuestros resultados no son desalentadores, ya que tratándose de un producto puro, en este caso indometacina, cabe esperar una mayor potencia y actividad.

Para validar esta posibilidad, el estudio contempló la evaluación de los extractos en un modelo curativo descrito como variante del modelo preventivo de λ -carragenina. En este sentido, los mejores resultados se observan nuevamente con el Ext Oc-r, con el cual la mayor intensidad del efecto se observó a las 24 horas al igual que el patrón positivo, indometacina.

Este ensayo de λ -carragenina constituye uno de los modelos mejor establecidos para la determinación de actividad antiinflamatoria de diferentes compuestos, dada la descripción que se

posee sobre las distintas fases del proceso. Para este modelo se ha descrito que la primera depende de la liberación de mediadores como histamina, serotonina y bradicinina (0-3 horas), mientras que la segunda fase depende de la producción de derivados eicosanoides, principalmente prostaglandinas (3-6 horas). En base a la descripción del modelo y a los resultados obtenidos, podemos inferir que los extractos parecen mediar en los estímulos más tardíos, pudiendo ser que actúen directamente sobre los mediadores involucrados en esta fase o que estén modulando mediadores que se liberan en la fase temprana, pero cuyos eventos finales interfieran con la fase tardía del proceso inflamatorio.

Considerando que los Ext Oc-r y Ext Oc-p presentaron la actividad antiinflamatoria más evidente entre los primeros tres tiempos de medición (0, 5, 1 y 2 horas) y reconociendo que la fase inicial del edema por λ -carragenina depende de mediadores preformados, decidimos investigar si dichos extractos poseían actividad sobre esta primera fase de la inflamación, a través de los modelos de edema plantar inducido por Histamina y 5-HT, ya que ambas sustancias endógenas se caracterizan por incrementar la permeabilidad vascular. Los resultados obtenidos muestran que los extractos Ext Oc-r y Ext Oc-p no fueron capaces de inhibir el edema inducido por histamina, ni por 5-HT, comparados con los controles positivos respectivos (loratadina y ciproheptadina). De esto podemos inferir que los extractos carecen de efectos farmacológicos sobre las acciones mediadas por histamina y 5-HT.

En base a nuestros resultados de actividad antiinflamatoria para los extractos de *Ormosia coccinea*, podemos decir que su acción analgésica podría estar asociada a la inhibición de la síntesis de mediadores inflamatorios, pues el efecto observado en el edema plantar con λ -carragenina, pone de manifiesto las propiedades antiinflamatorias de ambos extractos que podrían explicar la diferencia del dolor inducido por ácido acético y en la fase tardía del dolor inducido por formalina.

Tal y como se mencionó previamente, otros mediadores como bradicinina, TNF- α , IL-1 y especies reactivas de oxígeno producidas por la infiltración local de neutrófilos son participantes de la respuesta inflamatoria inducida por el agente flogístico carragenina (Prajapati et al , 2014)

De estos mediadores, bradicinina es uno de los más importantes. Se trata de un cininógeno, que en conjunto con calidina, participan en diversos procesos fisiológicos y patológicos (Sharma y AL-Sherif, 2006). Está descrito que la bradicinina y calidina actúan a través de los receptores B₂, mientras que sus derivados por clivaje de la cininasa I, lleva a la producción de des-Arg⁹-bradicinina y des-Arg¹⁰-calidina sustancias que activan receptores B₁ (Brunton et al , 2012)

Diversos modelos de dolor e inflamación han establecido la relación directa entre las acciones de bradicinina y los estímulos nocivos. Es así como en el modelo de dolor inducido por formalina y contorsiones inducidas por ácido acético, la administración de antagonistas B₂ disminuye la activación de la nocicepción (fase temprana) mientras que el bloqueo de receptores B₁ disminuye la segunda fase.

Otro hecho relevante en el modelo de edema plantar inducido por A-carragenina es que se reconoce que la continuidad entre las dos fases, es promovida por bradicinina (Perianayagam et al 2006) y se ha demostrado experimentalmente que la hiperalgesia reportada es reducida con la administración de antagonistas B₁ y B₂, sin embargo la reducción del edema es producida por bloqueo de receptores B₂. Estos últimos se encuentran presentes de manera constitutiva en los tejidos, mientras que el subtipo de receptores B₁ son típicamente inducibles y existen en muy bajas concentraciones en los tejidos. Diversos estímulos han sido relacionados con aumento de la expresión de receptores B₁, durante una lesión inflamatoria, entre los que se incluyen TNF- α , IL-1, NF κ B y la iNOS (Hara et al , 2008)

La relación existente entre bradicinina y la producción de prostaglandinas se basa en el hecho que ambos receptores de bradicinina (B₁ y B₂) utilizan el mismo mecanismo de señalización intracelular

y que depende de la activación de receptores acoplados a proteína Gq. La estimulación de estos receptores puede llevar al incremento de AA, precursor de la síntesis de prostaglandinas, a través de la producción de DAG y su metabolismo correspondiente mediado por DAG lipasa (Allen *et al* , 1992, Gammon *et al* , 1989)

Por todo lo expuesto y a la luz de nuestros resultados, podríamos inferir que el efecto inhibitorio presentado por los extractos ensayados de *O. Coccinea* en las diferentes pruebas podrían estar relacionados más bien con la interferencia en las acciones de bradicinina, mediador que es capaz de inducir edema (O-Ishi y Sakuma, 1970) y aumentar la síntesis de prostaglandinas. Esta suposición resulta interesante al considerar que esta planta presentó actividad antiproliferativa frente a líneas celulares de cáncer de mama y próstata, y datos publicados recientemente señalan el rol que tienen los receptores de cininas en cáncer. Para estos mediadores se han descrito habilidades para estimular la proliferación celular, migración, angiogénesis y la permeabilidad vascular, lo cual podría contribuir a las características de los tumores, además que los receptores involucrados son dependientes de la activación de vías inflamatorias (Couture *et al* , 2001, Fujita *et al* , 2010)

Otros estudios reportan la expresión de receptores B₁ en ciertos tipos de cáncer, entre los que se incluyen el renal, esofágico, cervical, gástrico, prostático, pulmonar y carcinoma mamario. Por su parte el receptor B₂ ha sido detectado en diferentes tipos de cáncer como carcinoma de células escamosas en cabeza y cuello, osteosarcoma, hepatoma, próstata y renal, principalmente (da Costa *et al* , 2014)

Debido a que los hallazgos que relacionan a bradicinina con procesos neoplásicos son de reciente publicación, en nuestro protocolo de investigación no se consideró la participación de este mediador en las actividades presentadas por los extractos

Por otra parte, este es un buen momento para señalar la limitación que representa trabajar con extractos, ya una vez que se agotan, su reposición en un tiempo inmediato es difícil. Todo esto sin contar que los modelos *in vivo* requieren de una cantidad significativa de material vegetal.

Por último, queremos señalar que la actividad analgésica y antiinflamatoria demostrada por *O. coccinea* puede estar relacionada con las acciones sinérgicas de los compuestos presentes en la planta. Sin embargo, otra de las limitaciones de nuestro estudio fue el hecho de no contar con la evaluación fitoquímica de los extractos.

Pese a ello, podemos señalar que en la literatura se reporta que otras plantas del género *Ormosia* han demostrado actividad antipirética, analgésica, antiinflamatoria, antineoplásica, antioxidante y antimicrobiana, efectos que han sido atribuidos a los constituyentes comunes presentes en los extractos. Por ejemplo, Feng *et al* (2012), señalan que la *Ormosia henryi*, contiene flavonoides (isoflavonas, isoflavonoides, isoflavanonas, flavanonas, flavanonoles, flavonas, flavonoles), alcaloides y triterpenoides. Mientras que Olivier *et al* (2001), han descrito que la *Ormosia wayana* contiene terpenoides, fitosteroles y alcaloides quinalizidínicos. Y de acuerdo a Su *et al* (2004) y Iinuma *et al* (1994), se han aislado flavonoides a partir de los extractos de *Ormosia sumatrana* y *Ormosia monosperma*.

Teniendo presente los resultados de nuestra investigación y considerando que existe información sobre compuestos tipo flavonoides, triterpenos, xantonas, cumarinas y otros, presentes en este género y los cuales se relacionan con actividad analgésica y antiinflamatoria (Ymele *et al* , 2011, Mohd *et al* 2012, Anuja *et al* , 2014), podemos inferir que la actividad mostrada en nuestro estudio por los extractos ensayados de *O. Coccinea*, podrían estar asociada a la presencia de estos tipos de compuestos. Esta suposición está basada en diversos estudios quimiotaxonómicos los cuales han demostrado que plantas pertenecientes a una misma familia contienen compuestos

químicos relacionados y que muchas veces lo que varía es la concentración en cada una de las plantas (Li *et al* , 2010, Yoshida *et al* , 2010)

La información sobre la actividad farmacológica descrita en el presente trabajo para *O. coccineus* constituye el primer reporte para esta especie y sugiere el desarrollo de nuevos estudios encaminados a la determinación de los constituyentes activos presentes en la planta a través de estudios biológicos, y posterior a ellos, llevar a cabo estudios más específicos para validar su mecanismo de acción

CONCLUSIÓN

La valoración de la actividad antinociceptiva para los extractos ensayados, empleando el modelo de nocicepción química inducida por ácido acético, reflejó que el extracto metanólico del raquis de inflorescencia de *Ormosia coccinea*, posee una notable actividad analgésica, mientras que los extractos metanólicos de los folíolos y pecíolos + raquis de inflorescencia de *Ormosia coccinea*, mostraron una discreta actividad antinociceptiva. El extracto metanólico de las hojas de *Macrolobium pittieri*, no modificó la respuesta algésica.

En el modelo de nocicepción por estímulo tónico inducido por formalina, ninguno de los extractos ensayados mostró una inhibición significativa de la nocicepción en la fase temprana.

En la fase tardía, los extractos obtenidos a partir del raquis de inflorescencia y de los pecíolos + raquis de inflorescencia de *Ormosia coccinea*, desarrollaron una inhibición significativa de la nocicepción, mientras que los extractos metanólicos de los folíolos de *Ormosia coccinea* y las hojas de *Macrolobium pittieri*, no inhibieron significativamente la fase de dolor inflamatorio.

En el modelo de nocicepción térmica ninguno de los extractos ensayados mostraron actividad analgésica central.

Los extractos metanólicos obtenidos a partir del raquis de inflorescencia y de los pecíolos + raquis de inflorescencia de *Ormosia coccinea*, resultaron ser eficaces para prevenir el edema inducido por λ -carragenina en ratas, lo que se traduce en una actividad antiinflamatoria.

Los extractos metanólicos de los folíolos de *Ormosia coccinea* y las hojas de *Macrolobium pittieri*, no demostraron prevenir el edema inducido por λ -carragenina en ratas.

La administración de los extractos metanólicos obtenidos a partir del raquis de inflorescencia y de los peciolos + raquis de inflorescencia de *Ormosia coccinea*, también demostraron una evidente actividad antiinflamatoria en el modelo curativo ante la inflamación inducida por λ -carragenina

Los extractos metanólicos del raquis de inflorescencia y de los peciolos + raquis de inflorescencia de *Ormosia coccinea*, no redujeron significativamente el edema inducido por histamina y serotonina, dejando evidencia que sus acciones antiinflamatorias son independientes de estos mediadores

BIBLIOGRAFÍA

- 1 ACOSTA, A *et al* 2006 Mecanismos moleculares de la disfunción endotelial de la síntesis a la acción del óxido nítrico Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica Vol 25 (2) 54-59
- 2 AKHTAR, N *et al* 2013 Diversity and use of ethno-medicinal plants in the region of Swat, North Pakistan Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine Vol 25 (9) 1-13
- 3 AL-HASANI, R Y BRUCHAS, M 2011 Molecular mechanisms of opioid receptor-dependent signaling and behavior Anesthesiology Vol 115 (6) 1363-1381
- 4 ALLEN, A *et al* 1992 Bradykinin stimulates arachidonic acid release through the sequential actions of an sn-1 diacylglycerol lipase and a monoacylglycerol lipase Journal of neurochemistry Vol 58 (3) 1130-1139
- 5 ALMEIDA, J *et al* 2012 Antinociceptive activity of ethanol extract from *Duguetia chrysocarpa* Maas (Annonaceae) The Scientific World Journal ID859210
- 6 ALMEIDA, T , ROIZENBLATT, S Y TUFIK, S 2004 Afferent Pain Pathways a neuroanatomical review Brain Research Vol 1000 (1-2) 40-56
- 7 AL-SHEMARI, H *et al* 2008 Influence of leukotriene gene polymorphisms on chronic rhinosinusitis BMC Medical Genetics Vol 9 (21) 1-9
- 8 ANG, S *et al* 2011 Hydrogen sulfide and neurogenic inflammation in polymicrobial sepsis involvement of substance P and ERK-NF-kb signaling PLoS ONE Vol 6 (9) 1-19
- 9 ANUJA, G *et al* 2014 Antioedematous and analgesic properties of fertile fronds of *Drynaria quercifolia* ISRN Inflammation ID302089
- 10 ARABI, Z Y SARDARI, S 2010 An investigation into the antifungal property of fabaceae using bioinformatics tools Avicenna Journal of Medical Biotechnology Vol 2 (2) 93-100
- 11 ARMERO, P *et al* 2004 Bases genéticas del dolor Revista de la Sociedad Española del Dolor Vol 11 (7) 444-451
- 12 BALUNAS, M Y KINGHORN, A 2005 Drug Discovery from medicinal plants Life Sciences Vol 78 (5) 431-441
- 13 BARDIN, L. 2011 The complex role of serotonin and 5-HT receptors in chronic pain Behavioural Pharmacology Vol 22 390-404
- 14 BARRAJAS-ESPINOSA, A *et al* 2011 Characterization of the cysteinil leukotriene 2 receptor in novel expression site of the gastrointestinal tract The American Journal Pathology Vol 178 (6) 2682-2689
- 15 BARTOK, B Y FIRESTEIN, G 2010 Fibroblast-like synoviocytes key effector cells in rheumatoid arthritis Immunological reviews Vol 233(1) 233-255
- 16 BELLATO, E *et al* 2012 Fibromyalgia syndrome etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment Pain Research and Treatment ID426130
- 17 BERTIN, J *et al* 2012 Interactions between prostaglandins, leukotrienes and HIV-1 Possible implications for the central nervous system Retrovirology Vol 9 (4) 1-14
- 18 BHADORIYA, S *et al* 2011 *Tamarindus indica* extent of explored potential Pharmacognosy Review Vol 5 (9) 73-81
- 19 BINGHAM, B *et al* 2009 The molecular basis of pain and its clinical implications in rheumatology Nature Clinical Practice Rheumatology. Vol 5 (1) 28-37
- 20 BLACK, A *et al* 2008 UVB light upregulates prostaglandin synthases and prostaglandin receptors in mouse keratinocytes Toxicology and Applied Pharmacology Vol 232 (1) 14-24.
- 21 BLAKE, G Y RIDKER, P 2002 Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction Journal of internal medicine Vol 252 (4) 283-294
- 22 BLÜHER, M 2009 Adipose tissue dysfunction in obesity Experimental and clinical endocrinology & diabetes. Vol 117 (6) 241-50

- 23 BOND, D *et al* 2011 Migraine and obesity Epidemiology, possible mechanisms, and the potential role of weight loss treatment Obesity reviews Vol 12 (501) 362-371
- 24 BORGES, R *et al* 2013 Antinociceptive and anti-inflammatory activities of the ethanolic extract from *Synadenium umbellatum* Pax (Euphorbiaceae) leaves and its fractions Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine ID715650
- 25 BOUGUEN, G, CHEVAUX, J Y PEYRIN-BIROULET, L. 2011 Recent advances in cytokines therapeutic implications for inflammatory bowel diseases World Journal Gastroenterology Vol 17 (5) 547-556
- 26 BRAUNERSREUTHER, V *et al* 2012 Role of cytokines and chemokines in non-alcoholic fatty liver disease World Journal Gastroenterology Vol 18 (8) 727-735
- 27 BRICEÑO, I 2005 Sepsis Definiciones y Aspectos Fisiopatológicos Revista de Medicina Interna y Medicina Crítica Vol 2 (8) 164-178
- 28 BROWN, D Y PASSMORE, G 2010 Some new insights into the molecular mechanisms of pain perception Journal of Clinical investigation Vol 120 (5) 1380-1383
- 29 BRUNTON, L, CHABNER, B Y KNOLLMANN, B 2012 Goodman and Gilman Las Bases farmacológicas de la Terapéutica Duodécima edición McGraw-Hill México 2035 páginas
- 30 CABALLERO-GEORGE, C. Y GUPTA, M 2011 A Quarter Century of Pharmacognostic research on Panamanian Flora A Review Planta Medical Special Supplement Vol 77 1189-1202
- 31 CAMPOS, F *et al* 2008 Leishmanicidal Metabolites from *Cochliobolus* sp, an Endophytic Fungus Isolated from *Piptadenia adiantoides* (Fabaceae) PLoS Neglected Tropical Diseases. Vol 2 (12) 1-11
- 32 CASTELLANOS, C Y LEWIS, G 2012 Leguminosas colombianas de la subfamilia Caesalpinoideae presentes en el Herbario del Real Jardín Botánica de Kew, Reino Unido Revista de la Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Física y Naturales Vol 35 (139) 141-192
- 33 GUPTA, M (Comunicación personal) En línea <<http://www.up.ac.pa/PortalUp/CentroFlora.aspx?submenu=776>>consulta 18/03/2014
- 34 CHANG, CH *et al* 2012 Analgesic and Anti-inflammatory Activities of Methanol Extract of *Cissus repens* in Mice Evidence-Based complementary and Alternative Medicine ID135379
- 35 CHEBOLU, S *et al* 2010 Pranlukast prevents cysteinyl leukotriene-induced emesis in the least shrew (*Cryptotis parva*) European Journal of Pharmacology Vol 628 (195) 1-13
- 36 CHEN, S, SU, Y Y WANG, J 2013 ROS-mediated platelet generation: a microenvironment-dependent manner for megakaryocyte proliferation, differentiation, and maturation Cell Death and Disease Vol (4) 1-9
- 37 CHENG, H 2010 Spinal cord mechanisms of chronic pain and clinical implications Current Pain and Headache Reports Vol 14 (3) 213-220
- 38 CHIU, Y *et al* 2012 Analgesic and Antiinflammatory Activities of the Aqueous Extract from *Plectranthus amboinicus* (Lour) Spreng Both In Vitro and In Vivo Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine ID 508137
- 39 CONTASSOT, E, BEER, H Y FRENCH, L 2012 Interleukin-1, inflammasomes, autoinflammation and the skin Swiss Medical Weekly Vol 142 1-10
- 40 CORREA, M, GALDAMES, C Y DE STAPF, M 2004 Catálogo de las plantas vasculares de Panamá Editorial Novo Art, S A Primera Edición Colombia 600 páginas
- 41 COUTURE, R. *et al* 2001 Kinin receptors in pain and inflammation European Journal of Pharmacology Vol 429 (1-3) 161-176
- 42 CROSSWHITE, P Y SUN, Z 2010 Nitric oxide, oxidative stress and inflammation in pulmonary arterial hypertension Journal Hypertension Vol 28 (2) 201-212

- 43 CRUCIANI, R Y NIETO, M 2006 Fisiopatología y tratamiento del dolor neuropático avances más recientes Revista de la Sociedad Española del Dolor Vol 13 (5) 312-327
- 44 CURY, Y *et al* 2011 Pain and analgesia· The dual effect of nitric oxide in the nociceptive system Nitric oxide Vol 25 243-254
- 45 D'MELLO, R AND DICKENSON, A 2008 Spinal cord mechanisms of pain British Journal of Anaesthesia Vol 101 (1) 8-16
- 46 DA COSTA, P *et al* 2014 The role of kinin receptors in cancer and therapeutic opportunities Cancer Letter Vol 345 (1) 27-38
- 47 DA SILVEIRA, R *et al* 2010 Antinociceptive and toxicological effects of *Dioclea grandiflora* seed pod in mice Journal of Biomedicine and Biotechnology ID606748
- 48 DADABHOY, D *et al* 2008 Biology and therapy of fibromyalgia evidence-based biomarkers for fibromyalgia syndrome Arthritis Research & Therapy Vol 10 (211) 1-18
- 49 DE AQUINO, A. *et al* 2013 The antinociceptive and anti-inflammatory activities of *Aspidosperma tomentosum* (Apocynaceae) The Scientific World Journal ID218627
- 50 DE MENEZES, C *et al* 2013 Antinociceptive and antioxidant activities of *Phytol In Vivo* and *In Vitro* models Neuroscience Journal ID949452
- 51 DE SÁ, P *et al* 2012 Antinociceptive effect of ethanolic extract of *Selaginella convolute* in mice BMC Complementary & Alternative Medicine Vol 12 1-7
- 52 DHEEN, S, KAUR, C Y LING, E 2007 Microglial activation and its implications in the brain diseases Current medicinal chemistry Vol 14 (11) 1189-1197
- 53 DI GENNARO, A. *et al* 2010 Increased expression of leukotriene C4 synthase and predominant formation of cysteinyl-leukotriene in human abdominal aortic aneurysm Proceedings of the National Academy of Sciences Vol 107 (49) 21093-21097
- 54 DONGMO, A., NGUELEFACK, T Y LACAILLE-DUBOIS, M 2005 Antinociceptive and anti-inflammatory activities of *Acacia pennata* wild (Mimosaceae) Journal of Ethnopharmacology Vol 98 (1-2) 201-206
- 55 DUERSHMIED, D *et al* 2012 Serotonin Antagonism improves platelet inhibition in clopidogrel low-responders after coronary stent placement an in vitro pilot study Vol 7 (2) 1-10
- 56 EBERLEIN, M *et al* 2008 Anti-oxidant inhibition of hyaluronan fragment-induced inflammatory gene expression Journal of Inflammation Vol 5 (20) 1-10
- 57 FENG, S *et al* 2012 Polyprenylated isoflavanone and isoflavonoids from *Ormosia henryi* and their cytotoxicity and anti-oxidation activity Fitoterapia Vol 83 161-165
- 58 FERREIRA, L *et al* 2013 Anti-inflammatory and antinociceptive activities of *Campomanesia adamantium* Journal of Ethnopharmacology Vol 145 (1) 100-108
- 59 FERREIRA, R *et al* 2012 Histamine modulates microglia function Journal Neuroinflammation Vol 9 90
- 60 FOSTER, M Y SAMMAN, S 2012 Zinc and Regulation of Inflammatory Cytokines Implications for Cardiometabolic Disease Nutrients Vol 4 (7) 676-694
- 61 FUJITA, M *et al* 2010 Roles of kinin B1 and B2 receptors in skin cancer pain produced by orthotopic melanoma inoculation in mice European Journal of Pain Vol 14 (6) 588-594
- 62 GABOURY, J *et al* 1995 Mechanisms underlying acute mast cell-induced leukocyte rolling and adhesion *in vivo* Journal of immunology Vol 154 (2) 804-813
- 63 GAMA-RODRIGUES, E *et al* 2011 The relationships between microbiological attributes and soil and litter quality in pure and mixed stands of native tree species in southeastern Bahia, Brazil Canadian Journal of Microbiology Vol 57 (11) 887-895

64. GAMMON, C., ALLEN, A. Y MORELL, P. 1989. Bradykinin stimulates phosphoinositide hydrolysis and mobilization of arachidonic acid in dorsal root ganglion neurons. *Journal of neurochemistry*. Vol. 53 (1): 95-101.
65. GANGADHARAN, V. Y KUNER, R. 2013. Pain hypersensitivity mechanisms at a glance. *Disease Models & Mechanisms*. Vol. 6 (4): 889-895.
66. GANONG, W. *et al.* 2006. *Fisiología Médica. Manual Moderno*, S. A. de C. V de México. Vigésima edición. 791 páginas.
67. GARBER, J. *et al.* 2011. *Guide for the care and use of laboratory animals*. Octava edición. National Academy of Sciences. Estados Unidos. 220 páginas.
68. GASPARINI, C., SUTHERLAND, H. Y GRIFFITHS, L. 2013. Studies on the pathophysiology and genetic basis of migraine. *Current Genomics*. Vol. 14: 300-315.
69. GHOSH, S. Y ERZUMUN, S. 2011. Nitric oxide metabolism in asthma pathophysiology. *Biochimica et Biophysica Acta*. Vol. 1810 (11): 1008-1016.
70. GILROY, D. *et al.* 2004. Inflammatory Resolution: New Opportunities for Drug Discovery. *Nature Review Discovery Drug*. Vol. 3 (5): 401-416.
71. GLASS, C. *et al.* 2010. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. *Cell*. Vol. 140 (6): 918-934.
72. GOLDMAN, L. Y AUSIELLO, D. 2009. *Cecil Tratado de medicina interna*. Vigésimo tercera edición. Elsevier España, S. A. 3236 páginas.
73. GOVINDARAJAN, M., RAJESWARY, M. Y SIVAKUMAR, R. 2013. Larvicidal & ovicidal efficacy of *Pithecellobium dulce* (Roxb.) Benth. (Fabaceae) against *Anopheles stephensi* Liston & *Aedes aegypti* Linn. (diptera: culicidae). *Indian Journal Medical Research*. Vol. 138 (1): 129-134.
74. GUPTA, M. 2004. Investigaciones farmacognósticas sobre la flora panameña. *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*. Vol. 70: 839-883.
75. GUPTA, M. *et al.* 2006. Antiinflammatory evaluation of leaves of *Plumeria acuminata*. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. Vol. 6 (36): 1-6.
76. GUPTA, M. 2013. Cuatro décadas de investigaciones farmacognósticas sobre la flora panameña. *Tecnociencia*. Vol. 15 (2): 119-163.
77. GUYTON, A. Y HALL, J. 2007. *Fisiología Médica*. Décimo primera Edición. Elsevier España, S. A. 1115 páginas.
78. HARA, D. *et al.* 2008. The relevance of kinin B1 receptor upregulation in a mouse model of colitis. *British Journal Pharmacology*. Vol. 154 (6): 1276-1286.
79. HARVEY, R., CHAMPE, P. Y FERRIER, D. *Bioquímica*. 2006. Tercera edición. McGraw-Hill Interamericana Editores, S. A. de C.V. México. 603 páginas.
80. HAVILAND, M. *et al.* 2010. Traumatic experiences, major life stressors, and self-reporting a physician-give fibromyalgia diagnosis. *Psychiatry Research*. Vol. 177 (3): 335-341.
81. Herbario Nacional Colombiano. [En línea] <http://www.biovirtual.unal.edu.co/nombrescomunes/buscador/bnc_plants/results/t:cientifico/q:Macrolobium+pittieri> [Consulta: 22/03/2014].
82. HIGASHI, Y. *et al.* 2009. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circulation Journal*. Vol. 73 (3): 411-418.
83. HUNSKAAR, S. Y HOLE, K. 1987. The formalin test in mice: dissociation between inflammatory and non-inflammatory pain. *Pain*. Vol. 30 (1): 103-114.
84. IINUMA, M. *et al.* 1994. Anti-oral microbial activity of isoflavonoids in root bark of *Ormosia monosperma*. *Phytochemistry*. Vol. 37 (3): 889-891.
85. INFANTE, G. 2004. Tratamiento farmacológico del dolor por cáncer. *Revista Digital de la Universidad Autónoma de México*. Vol. 5 (7): 1-10.

- 86 INFANTE-DUARTE, C et al 2008 New developments in understanding and treating neuroinflammation *Journal of molecular medicine* Vol 86 (9) 975-985
- 87 International Union for Conservation of Nature and Natural Resources (IUCN) Red List of threatened Species [En línea] <<http://www.iucnredlist.org/details/30613/0>> [Consulta 22/03/2014]
- 88 IUVONE, T et al 1999 Evidence that mast cell degranulation, histamine and tumour necrosis factor α release occur in LPS-induced plasma leakage in rat skin *British Journal of Pharmacology* Vol 128 (3) 700-704
- 89 JULIUS, D Y BASBAUM, A. 2001 Molecular mechanisms of nociception *Nature* Vol 413 (6852) 203-210
- 90 KAHN, R. et al 2009 Neutrophil-derived proteinase 3 induces kallikrein-independent release of a novel vasoactive kinin *Journal of Immunology* Vol 182 (12) 7906-7915
- 91 KANDA, H et al 2006 MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity *The Journal of Clinical Investigation* Vol 116 (6) 1494-505
- 92 KANDEL, E, SCHWARTZ, J Y JESSELL, T 2001 Principios de Neurociencia Cuarta edición McGraw-Hill Interamericana España 1400 páginas
- 93 KHAN, M 2008 Immunopharmacology Springer Estados Unidos 266 páginas
- 94 KHOSRAVI, P, DEL CASTILLO, A Y PÉREZ, G 2007 Manejo del dolor *Anales de Medicina Interna* Vol 24 (11) 554-557
- 95 KIDD, B Y URBAN, L 2001 Mechanisms of inflammatory pain *British Journal of Anaesthesia* Vol 87 (1) 3-11
- 96 KIM, S 2011 The role of nitric oxide in prostaglandin biology, update *Nitric Oxide* Vol 25 (3) 255-264
- 97 KINGHORN, A et al 2011 The relevance of higher plants in lead compound discovery programs *Journal of Natural Products* Vol 76 (6) 1539-1555
- 98 KODA-KIMBLE, M et al 2009 Applied therapeutics the clinical use of drugs Novena edición Lippincott Williams & Wilkins Estados Unidos 3040 páginas
- 99 KOSTER, R, ANDERSON, M Y BEER, E 1959 Acetic acid for analgesic screening, *Federation Proceeds* Vol 18 412-416
- 100 KUMAR, V et al 2010 Robbins y Cotran Patología Estructural y Funcional Octava edición Elsevier España, S L 1449 páginas
- 101 LAIDLAW, T et al 2012 Cysteinyl leukotriene overproduction in aspirin-exacerbated respiratory disease is driven by platelet-adherent leukocytes *Journal of the Society American of Hematology* Vol 119 (16) 3790-3798
- 102 LAIDLAW, T Y BOYCE, J 2012 Cysteinyl leukotriene receptor, old and new, implications for asthma *Clinical Experimental Allergy* Vol 42 (9) 1313-1320
- 103 LAMBERTSEN, K, BIBER, K Y FINSEN, B 2012 Inflammatory cytokines in experimental and human stroke *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* Vol 32 (9) 1677-1698
- 104 LANHERS, M et al 1991 Analgesic, antipyretic and anti-inflammatory properties of *Euphorbia hirta* *Planta Medica* Vol 57 (2) 225-231
- 105 LE BARS, D, GOZARIU, M Y CADDEN, S Animal models of nociception *Pharmacological Reviews* Vol 53 (4) 597-652
- 106 LEE, I et al 2000 Effects of different concentrations and volumes of formalin on pain response in rats *Acta Anaesthesiologica Sinica* Vol 38 (2) 59-64
- 107 LEE, Y et al 2011 The role of the central nervous system in the generation and maintenance of chronic pain in rheumatoid arthritis, osteoarthritis and fibromyalgia *Arthritis Research & Therapy* Vol 13 (211) 1-10

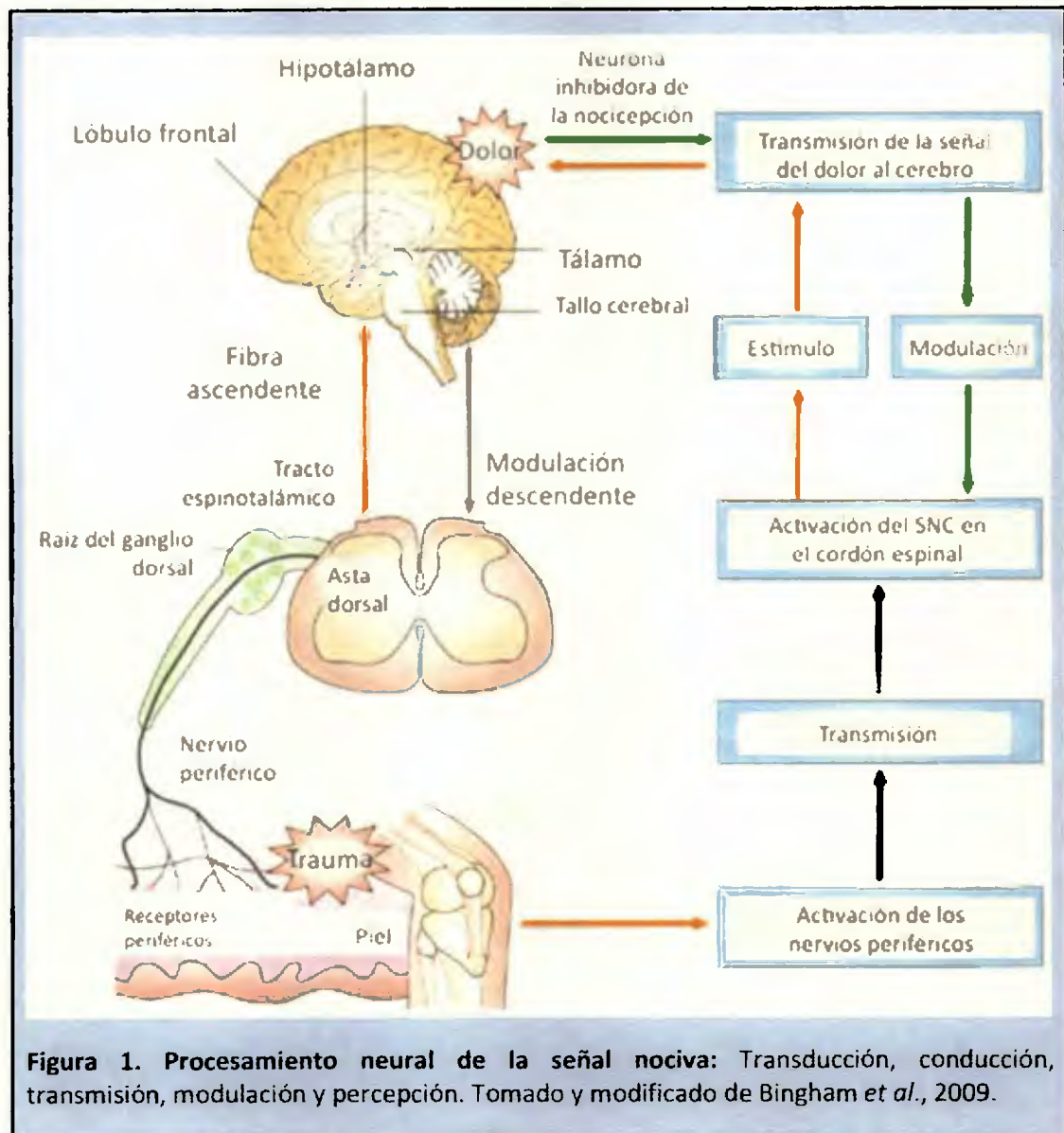
- 108 LI, J *et al* 2010 chemosystematics of tea trees based on tea leaf polyphenols as phonetic markers *Phytochemistry* Vol 71 (11-12) 1342-1349
- 109 LIBBY, P 2007 Inflammatory mechanisms the molecular basis of inflammation and disease *Nutrition Reviews* Vol 65 () 140-146
- 110 LIBBY, P *et al* 2010 Inflammation in atherosclerosis transition from theory to practice *Circulation Journal* Vol 74 (2) 213-220
- 111 LIEHN, E *et al* 2006 Chemokines inflammatory mediators of atherosclerosis *Archives of Physiology and Biochemistry* Vol 112 (4-5) 229-238
- 112 LIN, J *et al* 2012 An antinociceptive role for substance P in acid-induced chronic muscle pain *Proceedings of the National Academy of Sciences* Vol 109 (2) 76-83
- 113 LÓPEZ, A *et al* 2006 Tratado de Geriatria para Residentes Sociedad Española de Geriatria y Gerontología Madrid 816 Páginas
- 114 LORENZO, A *et al* 2009 Akt1 is critical for acute inflammation and histamine-mediated vascular leakage *Proceedings of the National Academy of Sciences* Vol 106 (34) 14552-14557
- 115 LUNA-GOMES, T, BOZZA, P Y BANDEIRA-MELO, C 2013 Eosinophil recruitment and activation the role of lipid mediators Vol 4 (27) 1-8
- 116 MANZO, A *et al* 2010 Secondary and ectopic lymphoid tissue responses in rheumatoid arthritis from inflammation to autoimmunity and tissue damage/remodeling *Immunological Reviews* Vol 233 (1) 267-285
- 117 MASOKO, P *et al* 2010 Evaluation of the antioxidant, antibacterial, and antiproliferative activities of the acetone extract of the roots of *Senna italica* (fabaceae) *African Journal of traditional, complementary, and Alternative Medicines* Vol 7 (2) 138-148
- 118 MATSUOKA, T Y NARUMIYA, S 2007 Prostaglandin Receptor Signaling in Disease *The Scientific World Journal* Vol 7 1329-1347
- 119 MBIANTCHA, M *et al* 2011 Analgesic and anti-inflammatory properties of extracts from the bulbils of *Dioscorea bulbifera* L. var *sativa* (Dioscoreaceae) in mice and rats Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine ID912935
- 120 MCMAHON, S, BENNETT, D Y BEVAN, S 2007 Wall y Melzack Tratado del Dolor Quinta edición Elsevier España, S A Madrid 1268 páginas
- 121 MEDZHITOV, R 2008 Origin and physiological roles of inflammation *Nature* Vol 454 428-435
- 122 MEHTA, S Y FARMER, J 2007 Obesity and inflammation a new look at an old problem *Current atherosclerosis reports* Vol 9 (2) 134-138
- 123 MESTAS, J Y LEY, K 2008 Monocyte-endothelial cell interactions in the development of atherosclerosis *Trends in cardiovascular medicine*. Vol 18 (6) 228-232
- 124 MILLER, R *et al* 2009 Oxidative and inflammatory pathways in Parkinson's disease *Neurochemical research*- Vol 34(1) 55-65
- 125 MITCHELL, J *et al* 2008 Role of nitric oxide and prostacyclin as vasoactive hormones released by the endothelium *Experimental Physiology* Vol 93 (1) 141-147
- 126 MOHD, M *et al* 2012 Antinociceptive activity of methanol extract to *Muntingia calabura* leaves and the mechanism of action involved Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine ID890361
- 127 MUNDY, G 2007 Osteoporosis and inflammation *Nutrition Reviews* Vol 65 S147-S151
- 128 NAKOU, E *et al* 2008 The role of C-reactive protein in atherosclerotic cardiovascular disease an overview *Current vascular pharmacology* Vol 6 (4) 258-270
- 129 NEELS, J y OLEFSKY, J 2005 Inflamed fat what starts the fire? *The Journal of Clinical Investigation* Vol 116 (1) 33-35.

- 130 NELSON, P , HARROD, J Y LAMPING, K 2012 5HT_{2A} and 5HT_{2B} Receptors Contribute to Serotonin-Induced Vascular Dysfunction in Diabetes Experimental Diabetes Research ID398406
- 131 NEVES, J *et al* 2010 Cysteinyl leukotriene acting via granule membrane-expressed receptors elicit secretion from within cell-free human eosinophil granules Journal Allergy Clinical Immunology Vol 125 (2) 477-482
- 132 O-ISHI, S y SAKUMA, A 1970 A model for rat paw edema I Fitness of the model to some types of edema Japanese journal of pharmacology Vol 20 (3) 337-348
- 133 OKUNISHI, K Y PETERS-GOLDEN, M 2011 Leukotrienes and airway inflammation Biochimica et Biophysica Acta Vol 1810 (11) 1096-1102
- 134 OKUSE, K 2007 Pain signalling pathways from cytokines to ion channels International Journal of Biochemistry & Cell Biology Vol 39 490-496
- 135 OLIVIER, M *et al* 2001 Constituents of the stem bark of *Ormosia wayana* Fitoterapia Vol 72 583-584
- 136 OSSIPOV, M 2012 The perception and endogenous modulation of pain Scientifica ID561761
- 137 OWEN, D *et al* 1980 Evaluation of the role of Histamine H1- and H2-receptors in cutaneous inflammation in the guinea-pig produced by histamine and mast cell degranulation British Journal of Pharmacology Vol 69 (4) 615-623
- 138 PANCONESI, A., BARTOLOZZI, M Y GUIDI, L 2009 Migraine pain: reflections against vasodilatation Journal Headache Pain Vol 10 317-325
- 139 PARK, J Y CHOI, C 2012 Contribution of mitochondrial network dynamics to intracellular ROS signaling Communicative & Integrative Biology Vol 5 (1) 81-83
- 140 PATEL, N Y KOPF, A 2010 Guide to pain management in low-resource settings International Association for the Study of Pain 13-17 pág
- 141 PERENA, M *et al* 2000 Neuroanatomía del dolor Revista de la Sociedad Española del Dolor Vol 7 (II) 5-10
- 142 PERIANAYAGAM, J , SHARMA S Y PILLAI, K 2006 Anti-inflammatory activity of *Trichodesma indicum* root extract in experimental animals Journal of Ethnopharmacology Vol 104 (3) 410-414
- 143 PETERSEN, B *et al* 2011 Cysteinyl leukotriene impair hypoxic pulmonary vasoconstriction in endotoxemic mice Anesthesiology Vol 115 (4) 804-811
- 144 PETHO, G Y REEH, P 2012 Sensory and signaling mechanisms of bradykinin, eicosanoids, platelet-activating factor, and nitric oxide in peripheral nociceptors Physiology Review Vol 92 1699-1775
- 145 POGUE A. *et al* 2012 Metal-sulfate induced generation of ROS in human brain cells detection using an isomeric mixture of 5- and 6-carboxy-2', 7'-dichlorofluorescein diacetate (carboxy-dcfda) as a cell permeant tracer International Journal of Molecular Sciences Vol. 13 (8) 9615-9626
- 146 POLISAK, B , SUPUT, D Y MILISAV, I 2013 Achieving the balance between ROS and antioxidants when to use the synthetic antioxidants Oxidative Medicine and Cellular Longevity ID956792
- 147 PRAJAPATI, V *et al* 2014 Carrageenan a natural seaweed polysaccharide and its applications Carbohydrate polymers Vol 105 97-112
- 148 PURNIMA, A. *et al* 2010 Antiinflammatory, Analgesic and Antipyretic Activities of *Mimusops elengi* Linn Indian Journal Pharmaceutical Sciences Vol 72 (4) 480-485
- 149 RAFFA, R , PERGOLIZZI, J Y TALLARIDA, R 2010 Analgesic combinations Journal Pain Vol 11 (8) 701-709

- 171 Sistema de Información sobre Biodiversidad de Colombia (SIB) [En línea] <<http://data.sibcolombia.net/species/browse/resource/1/taxon/37710/>> [Consulta 22/03/2014]
- 172 SMITH-HALL, C., OVERGAARD, H Y POULIOT, M 2012 People, plants and health a conceptual framework for assessing changes in medicinal plant consumption Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine Vol 43 (8) 1-11
- 173 SMYTH, E *et al* 2009 Prostanoids in Health and Disease Journal Lipid Research Vol 50 423-428
- 174 SPINDOLA, H *et al* 2010 Antinociceptive effect of geranylgeraniol and 6alpha,7beta-dihydroxyvouacapan-17beta-oate methyl ester isolated from *Pterodon pubescens* Benth Biomed Central Pharmacology Vol 10 (1) 1-10
- 175 STOVNER, L, TRONVIK, E Y HAGEN K 2009 New drugs for migraine Journal Headache Pain Vol 10 395-406
- 176 SU, B *et al* 2004 Activity-guided fractionation of the leaves of *Ormosia sumatrana* using a proteasome inhibition assay Journal Natural Products Vol 67 1911-1914
- 177 SUMPTON, J Y MOULIN, D 2008 Fibromyalgia presentation and management with a focus on pharmacological treatment Pain Research & Management Vol 13 (6) 477-483
- 178 TANDA, S *et al* 2007 Histamine ameliorates anti-glomerular basement membrane antibody-induced glomerulonephritis in rats Kidney International Vol 72 (5) 608-613
- 179 TANSEY, M Y GOLDBERG, M 2010 Neuroinflammation in Parkinson's disease its role in neuronal death and implications for therapeutic intervention Neurobiology of disease Vol 37 (3) 510-518
- 180 TEDGUI, A Y MALLAT, Z 2006 Cytokines in atherosclerosis pathogenic and regulatory pathways Physiology Review Vol 86 (2). 515-581
- 181 TETLEY-LARBY, L. *et al* 2013 Natural radioactivity levels of some medicinal plants commonly used in Ghana Springer Journal Vol 157 (2) 1-9
- 182 TORIBIO, N Y CORREA, M 2009 Semillas y frutos de uso artesanal en Panamá Primera edición Instituto Nacional de Biodiversidad Costa Rica 110 páginas
- 183 TRESGUERRES, J *et al* 2005 Fisiología Humana Tercera edición McGraw-Hill Interamericana de España, S A. U Madrid 1178 páginas
- 184 TRINDADE, B *et al* 2012 Leukotrienes are upregulated and associated with human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)-associated neuroinflammatory disease Vol 7 (12) 1-11
- 185 TUCKER, S Comparative floral ontogeny in Detarieae (Leguminosae Caesalpinoideae) 2 Zygomorphic taxa with petal and stamen suppression American journal of botany Vol 89 (6) 888-907
- 186 VANDERAH, T 2007 Fisiopatología del Dolor Clínicas Médicas de Norteamérica Vol 91 (1) 1-12
- 187 VILLORIA, C 2007 Dolor crónico diagnóstico, diagnóstico y tratamiento Arán Ediciones, S L Madrid 381 páginas
- 188 VINEGAR, R, SCHREIBER, W Y HUGO, R 1969 Biphasic development of carrageenan oedema in rats Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics Vol 166 (1) 96-103
- 189 VODOVOTZ, Y *et al* 2010. Translational Systems Approaches to the Biology of Inflammation and Healing Immunopharmacology and Immunotoxicology Vol 32 (2) 181-195
- 190 WANG, X *et al* 2013 Imaging ROS signaling in cells and animals Journal Molecular Medicine Vol 91 (8) 917-927
- 191 WATTS, S *et al* 2012 Serotonin and blood pressure regulation Pharmacological Review Vol 64 (2) 359-388

- 192 WINTER, C , RISLEY E Y NUSS, G 1962 Carrageenan-induced edema in hind paw of the rats as an assay for anti-inflammatory drugs Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine Vol 3 544-547
- 193 WOODE, E Y ABOTSI, W 2011 Antinociceptive effect of an ethanolic extract of the aerial parts of *Hillieria latifolia* (Lam) H Walt (Phytolaccaceae) Journal of Pharmacy & BioAllied Sciences Vol 3 (3) 384-396
- 194 WOODSON, R et al 1951 Flora of Panama, Part V Fascicle 3 (Leguminosae, second part) Annals of the Missouri Botanical Garden Vol 38 (1) 1-507
- 195 YMELE, E , DONGMO, A Y DIMO, T 2011 Analgesic and anti-inflammatory effect of aqueous extract of the stem bark of *Allanblackia gabonensis* (Guttiferae) Inflammopharmacology Vol 21(1) 21-30
- 196 YOSHIDA, T , AMAKURA, Y Y YOSHIMURA M 2010 Structural features and biological properties of ellagitannins in some plant families of the order Myrtales International Journal of Molecular Sciences Vol 11 (1) 79-106
- 197 YU, S et al 2012 Immunopathological roles of cytokines, chemokines, signaling molecules, and pattern-recognition receptors in systemic lupus erythematosus Clinical and Developmental Immunology ID 715192
- 198 ZAMPELI, E Y TILIGADA, E 2009 The role of histamine H₄ receptor in immune and inflammatory disorders British Journal of Pharmacology Vol 157 (1) 24-33
- 199 ZARINI, S et al 2009 Transcellular biosynthesis of cysteinyl leukotrienes in vivo during mouse peritoneal inflammation Proceedings of the National Academy of Sciences Vol 106 (20) 8296-8301
- 200 ZHAO, J et al 2012 Anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of *Croton crassifolius* ethanol extract Journal of Ethnopharmacology Vol 142 367-373
- 201 ZHOU, H et al 2009 Anti-inflammatory and antiproliferative activities of trifolirhizin, a flavonoid from *Sophora flavescens* roots Journal Agriculture Food Chemistry Vol 57 (11) 4580-4585
- 202 ZHOU, M et al 2008 Antinociceptive and anti-inflammatory activities of *Aquilaria sinensis* (Lour) Gilg Leaves extract Journal of Ethnopharmacology Vol 117 345-350

150. RAMIREZ, M. *et al.* 2010. Preliminary studies on the antinociceptive activity of *Vaccinium ashei* Berry in experimental animal models. *Journal of Medicinal Food*. Vol. 13 (2): 336-342.
151. READER, J., HOLT, D. Y FULTON, A. 2011. Prostaglandin E2 EP receptors as therapeutic targets in breast cancer. *Cancer Metastasis Review*. Vol. 30(0): 449-463.
152. REAVEN, G., ABBASI, F. Y MCLAUGHLIN, T. 2004. Obesity, insulin resistance, and cardiovascular disease. *Recent progress in hormone research*. Vol. 59: 207-223.
153. RICCIONI, G. Y BACK, M. 2012. Leukotrienes as modifiers of preclinical atherosclerosis? *The Scientific World Journal*. ID490968.
154. RICCIOTTI, E. Y FITZGERALD, G. 2011. Prostaglandins and Inflammation. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology Journal*. Vol. 31 (5): 986-1000.
155. RIDKER, P. Y SILVERTOWN, J. 2008. Inflammation, C-reactive protein, and atherothrombosis. *Journal of Periodontology*. Vol. 79(8): 1544-1551.
156. RUBIO-PEREZ, J. Y MORILLAS-RUIZ, J. 2012. A review: inflammatory process in Alzheimer's disease, role of cytokines. *The Scientific World Journal*. ID 756357.
157. SACERDOTE, P. Y LEVRINI, L. 2012. Peripheral mechanisms of dental pain: the role of substance P. *Mediators of Inflammation*. ID 951920.
158. SÁNDOR, P. Y SCHOENEN, J. Migraña. 2002. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. Vol. 9: 31-36.
159. SAYYAH, M. *et al.* 2011. Screening of the anticonvulsant activity of some plants from fabaceae family in experimental seizure models in mice. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 19 (4): 301-305.
160. SCHÖNGART, J. *et al.* 2005. Wood growth patterns of *Macrolobium acaciifolium* (Benth.) Benth. (Fabaceae) in Amazonian black-water and white-water floodplain forests. *Oecologia*. Vol. 145 (3): 454-461.
161. SCRIVO, R. *et al.* 2007. The immunology of rheumatoid arthritis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. Vol. 1108: 312-322.
162. SEOK, D., SOON, J. Y JEON, H. 2011. Anti-inflammatory and antinociceptive properties of the leaves of *Eribotrya japonica*. *Journal of Ethnopharmacology*. Vol. 134: 305-312.
163. SERPELL, M., MARKIN A. Y HARVEY, A. 1998. Acute pain physiology and pharmacological target: The present and future. *Acute Pain*. Vol. 1 (3): 31-47.
164. SERRANO-ATERO, M. *et al.* 2002. Modulación descendente de información nociceptiva (I). *Revista de la Sociedad Española de Dolor*. Vol. 9: 382-390.
165. SHARMA, J. y AL-SHERIF, G. 2006. Pharmacologic targets and prototype therapeutics in the kallikrein-kinin system: bradykinin receptor agonists or antagonists. *The Scientific World Journal*. Vol. 6: 1247-1261.
166. SHEWALE, V. *et al.* 2012. Anti-Inflammatory Activity of *Delonix regia* (Boj. Ex. Hook). *Advances in Pharmacological Sciences*. ID789713.
167. SHREEDHARA, C. *et al.* 2009. Screening of *Bauhinia purpurea* Linn. for analgesic and anti-inflammatory activities. *Indian Journal of Pharmacology*. Vol. 41(2): 74-79.
168. SINATRA, R. *et al.* 2009. *Acute Pain Management*. Cambridge University Press. Estados Unidos. 706 páginas.
169. SINGH, S., MAJUMDAR, D. y REHAN, H. 1996. Evaluation of anti-inflammatory potential of fixed oil of *Ocimum sanctum* (Holybasil) and its possible mechanism of action. *Journal of Ethnopharmacology*. Vol. 54 (1): 19-26.
170. Sistema de Información sobre Biodiversidad de Colombia (SIB). [En línea] <<http://data.sibcolombia.net/species/browse/taxon/89661?qs=ormosia%20coccinea>> [Consulta: 22/03/2014].



3.1. Transducción

Es el proceso por el que los estímulos nocivos se convierten en señales eléctricas (potenciales de acción) en los nociceptores (Vanderah, 2007), iniciándose con estos receptores la propagación del dolor (Almeida *et al.*, 2004). Los nociceptores son terminaciones nerviosas libres que representan la parte más distal de una neurona aferente primaria de tipo Aδ (poca mielina) o C (amielínica) (Almeida *et al.*, 2004), cuyos cuerpos celulares se encuentran en los ganglios de las